Koolman • Röhm

Bioquímica Humana

Texto y Atlas

4ª EDICIÓN

La bioquímica es una disciplina dinámica y en rápido crecimiento, fundamental para comprender los procesos fisiológicos y fisiopatológicos de los seres vivos. A partir de esta premisa, la cuarta edición de *Bioquímica Humana. Texto y Atlas*, completamente revisada y actualizada, presenta un panorama general de esta ciencia en forma gráfica, con el énfasis puesto en la bioquímica del ser humano. Entre sus características destacadas se encuentran:

- La descripción de los principales aspectos de la disciplina, con el agregado de las alteraciones bioquímicas y su correlación clínica.
- Cuadros sinópticos que explican con claridad la interrelación de las distintas vías metabólicas.
- Un diseño didáctico uniforme, en el que el texto se dispone a la izquierda y las ilustraciones a la derecha, que permite exponer de manera más clara fenómenos de difícil comprensión.
- Un sistema de códigos y símbolos de colores que ayuda a identificar fácilmente los átomos, las sustancias y las reacciones de mayor relevancia para la bioquímica.

En un formato práctico de bolsillo, y con el valioso concepto de edición a doble página, este libro será de gran utilidad para los estudiantes de Medicina, Biología y Farmacia, así como para los profesionales de las ciencias de la salud que quieran visualizar, de manera rápida y sencilla, los aspectos esenciales de la bioquímica humana.

EDITORIAL MEDICA panamericana

Koolman
Röhm

Bioquímica Humana
Texto y Atlas

4ª EDICIÓN

Koolman • Röhm

Bioquímica Humana

Texto y Atlas

®

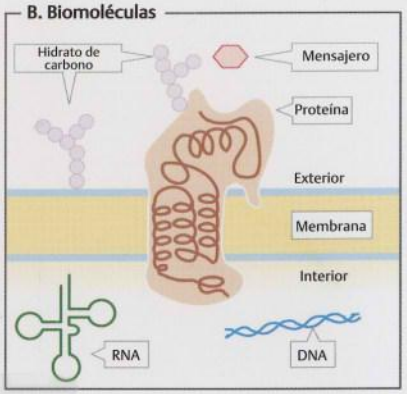
4ª EDICIÓN

EDITORIAL MEDICA panamericana

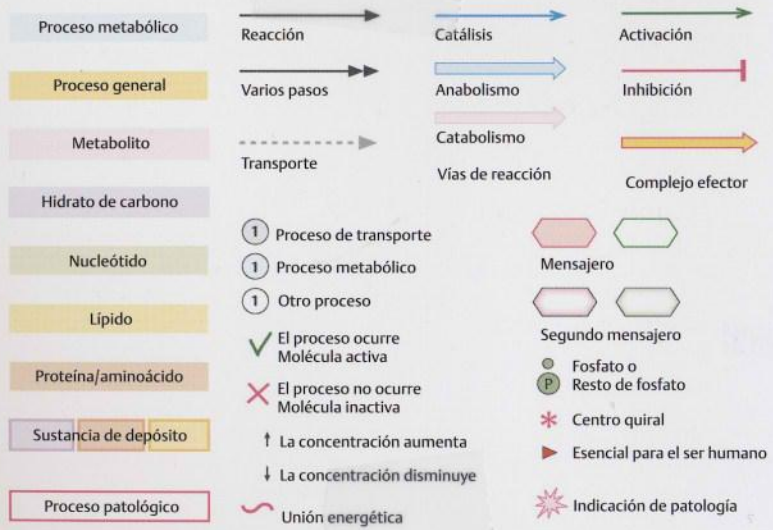
A. Elementos importantes

	Símbolo	Radio de van der Waals (pm)	Masa atómica relativa)	Radio covalente (pm)
Hidrógeno	H	100	1,008	37
Carbono	C	170	12,011	77
Nitrógeno	N	150	14,007	70
Oxígeno	O	140	15,999	66
Fósforo	P	190	30,974	110
Azufre	S	180	32,060	104
Metal	Me	–	–	–

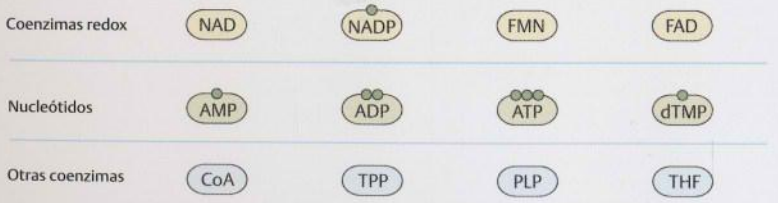
B. Biomoléculas



C. Procesos, reacciones y metabolitos



D. Coenzimas y nucleótidos (ejemplos)



Índice resumido

Fundamentos 1

Azúcares 27

Metabolismo 71

Orgánulos celulares 193

Genética molecular 229

Tejidos y órganos 265

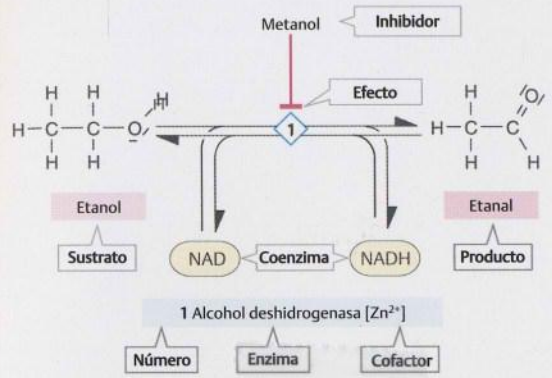
Nutrición 381

Señalización biológica 397

Crecimiento y desarrollo 443

Anexo 459

A. Diagrama de reacciones catalizadas por enzimas



1 Enzima

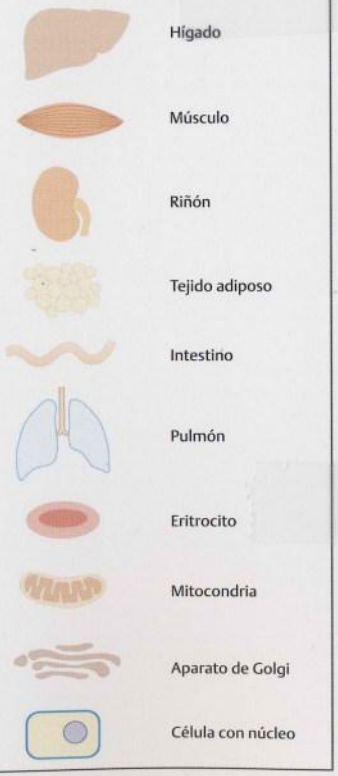
1 Proteína cinasa

1 Proteína fosfatasa

Clases de enzimas

1 Oxidorreductasas
2 Transferasas
3 Hidrolasas
4 Liasas (sintasas)
5 Isomerasas
6 Ligasas (sintetasas)

B. Tejidos, órganos, organelas



Hígado

Músculo

Riñón

Tejido adiposo

Intestino

Pulmón

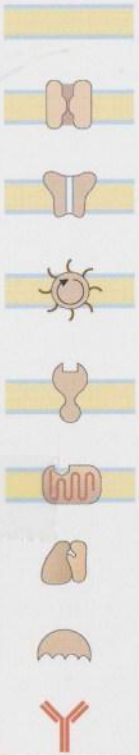
Eritrocito

Mitocondria

Aparato de Golgi

Célula con núcleo

C. Estructuras y moléculas complejas



Membrana

Transportador

Canal de iones

ATPasa de transporte

Receptor de membrana de 1 hélice

Receptor de membrana de 7 hélices

Ribosoma

Factor de transcripción

Anticuerpo

Bioquímica Humana

Texto y Atlas

Jan Koolman

Profesor Doctor en Ciencias Naturales
Universidad Philipps de Marburgo
Instituto de Química Fisiológica
Grupo de Trabajo de Endocrinología Bioquímica
Marburgo, Alemania

Klaus-Heinrich Röhm

Profesor Doctor en Ciencias Naturales
Berlín, Alemania

220 figuras en color de Jürgen Wirth

4ª edición, totalmente revisada y ampliada

EDITORIAL MEDICA panamericana

BUENOS AIRES - BOGOTÁ - CARACAS - MADRID
MÉXICO - PORTO ALEGRE

© Copyright of the original German language edition 2009 by Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, Germany.
Original title: "Taschenatlas Biochemie des Menschen", by Jan Koolman and Klaus-Heinrich Röhm. Tables by Jürgen Wirth.

© Gestora de Derechos Autorales, S.L. Madrid, España

© EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S.A.
Madrid, España

Traducción de
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S.A.
Efectuada por los doctores Liliana Anzaudo, Gerardo Méndez Ciancaglini, Jorge Frydman, Mónica Koch y Ariana Raina

Las ciencias de la salud están en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes confiables para asegurarse de que ésta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o de cambios en las ciencias de la salud, ni los autores, ni la editorial o cualquier otra persona implicada en la preparación o la publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan por errores u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que planean administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia con relación a fármacos nuevos o de uso infrecuente.

La **ilustración de la cubierta** muestra el dominio de asociación de la proteincinasa dependiente de Ca^{2+}/calmodulina de tipo II (1hkx.pdb).

EDITORIAL MEDICA panamericana

ARGENTINA
Buenos Aires, Argentina

COLOMBIA
Bogotá D.C., Colombia

ESPAÑA
Madrid, España

MÉXICO
México D.F.

VENEZUELA
Edificio Polar, Torre Oeste, Piso 6, Of. 6 C
Depto. Capital, Venezuela

© 2012. EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
Madrid, España

Impreso en España

Acerca de los autores

Jan Koolman (a la izquierda en la foto) nació en Lübeck y creció con la brisa marina del Mar Báltico. Su concurrencia al colegio secundario humanístico de Hansestadt ha marcado su vida. De 1963 a 1969 estudió bioquímica en la Universidad Eberhard-Karls de Tubinga. Se trasladó a Marburgo para realizar un doctorado (en la especialidad química) bajo la dirección de Peter Karlson. Allí comenzó a ocuparse de la bioquímica de los insectos y otros invertebrados. Inició su actividad docente en la carrera de medicina en 1977 y fue nombrado profesor en 1984. Sus áreas especiales de interés son la endocrinología bioquímica y la didáctica de la bioquímica. Jan Koolman está casado con una docente de artes.

Klaus-Heinrich Röhm (a la derecha) nació en Stuttgart. Luego del bachillerato en el seminario teológico-evangélico de Urach, también un centro de formación humanística, y después de incursionar en la física, se encaminó hacia la carrera de bioquímica en la Universidad de Tubinga. Allí se conocieron los dos autores. Desde 1970 Klaus-Heinrich Röhm también es docente en la carrera medicina en Marburgo. Obtuvo su doctorado bajo la dirección de Friedhelm Schneider e inició la docencia en la carrera de química en 1980; es profesor desde 1986. Su grupo de trabajo se ocupa de la estructura y la función de las enzimas que intervienen en el metabolismo de los aminoácidos. Klaus-Heinrich Röhm está casado con una bióloga y tiene dos hijos.

Jürgen Wirth (centro) estudió en la Escuela Superior de Artes Gráficas de Berlín y en la Escuela Superior de Diagramación en Offenbach. Se especializó en Gráficos e ilustraciones creativas; obtuvo su título con el trabajo "Desarrollo y función de la ilustración científica". Desde 1963 hasta 1977 Jürgen Wirth participó en la diagramación de las exposiciones en el Museo de Ciencias Naturales Senckenberg en Fráncfort del Meno. Al mismo tiempo se desempeñaba como colaborador independiente en diversas editoriales realizando ilustraciones y gráficos para textos escolares, ensayos y publicaciones científicas. Recibió varias distinciones por su labor gráfica y de diagramación. En 1978 fue nombrado profesor de la Escuela Superior de Artes Gráficas de Schwäbisch Gemünd y, en 1986, profesor de diagramación de la Escuela Superior de Darmstadt. Sus áreas de trabajo son los gráficos científicos e informativos y la metodología expositiva.

Prefacio

La bioquímica es una disciplina dinámica y en rápido crecimiento. Este atlas intenta clarificar este hecho en forma gráfica. Además, en las figuras en color se tratan y explican los contenidos fundamentales de la bioquímica. Su mayor valor es la exposición gráfica, y los textos se incluyen en principio como leyendas que amplían y completan las ilustraciones. La determinación exacta de los límites que separan a la bioquímica de sus disciplinas emparentadas, como la biología celular, la anatomía, la fisiología, la genética o la farmacología, es difícil y, en muchos casos, arbitraria. Esta superposición de disciplinas no es casual. El objeto de observación es a menudo el mismo –p. ej., una neurona o una mitocondria– y sólo es diferente el punto de vista de cada disciplina. En este sentido, *Bioquímica Humana. Texto y Atlas* se encuentra en el centro, rodeado de todos los demás atlas.

Por razones de espacio, somos conscientes de que la bioquímica del ser humano debe ocupar el primer lugar en este atlas, a pesar de que la bioquímica de los animales, las plantas y los microorganismos no es menos interesante. Al seleccionar los contenidos nos hemos concentrado en los temas de especial interés para la formación de los estudiantes de medicina. Esto resulta también evidente por la inclusión de alteraciones bioquímicas patológicas. Próximamente publicaremos un atlas bioquímica dirigido a científicos que se desempeñan en las ciencias naturales.

Este atlas presenta un panorama general y provee información sobre temas centrales de la bioquímica en forma gráfica y compacta. En el contexto limitado de un libro de bolsillo, algunas omisiones han sido inevitables. Por este motivo –y esto queremos señalarlo enfáticamente– el atlas no puede reemplazar a un buen tratado sobre la materia.

Para la diagramación gráfica de esta obra se crearon nuevos signos y símbolos, así como modelos visuales, que permitieran exponer de manera más concreta ciertos fenómenos de difícil percepción. Es así como han surgido necesariamente ciertas formas supuestas con gran subjetividad. Los contenidos, en parte complejos, de los cuadros ilustrativos nos obligaron a reducirnos a lo esencial. El contenido tanto de gráficos como de ilustraciones se mantuvo reducido expresamente, pero siempre diagramado por unidad temática, y nos hemos esforzado por omitir opciones ilustrativas espectaculares. El objetivo fue transmitir una exposición simple, pero visualmente estética y fácil de retener.

A fin de facilitar la lectura hemos introducido *códigos* y *símbolos* de colores. Las claves para su interpretación se encuentran en la cara interna de la cubierta. De esta forma, por ejemplo, se asignó un color a los átomos de relevancia: gris para el carbono, blanco para el hidrógeno, azul para el nitrógeno, rojo para el oxígeno, y así sucesivamente. También se diferencian mediante colores las clases de sustancias de relevancia en bioquímica: a las proteínas se las presenta por lo general en tonos marrones, a los hidratos de carbono en violeta, a los lípidos en amarillo, al DNA en azul y al RNA en verde. Para las coenzimas más importantes, como ATP o NAD, frecuentemente se utilizan símbolos. También se diferencian con colores los sitios de reacción dentro de la célula; por ejemplo, el citoplasma se indica con un fondo amarillo, y el espacio extracelular con uno azulado. Las flechas que indican reacciones son por lo general negras, las flechas de transporte son discontinuas, mientras que las flechas azules simbolizan un efecto catalítico. A pesar de que nos hemos esforzado por utilizar esta codificación extensamente, es evidente que este sistema tiene sus limitaciones.

La cuarta edición del atlas fue revisada completamente a fin de desligar al estudiante de medicina de los contenidos pertenecientes a las ciencias naturales, y al mismo tiempo enriquecerla con información sobre alteraciones bioquímicas patológicas, en concordancia con los temas del Instituto recomendados para los exámenes de medicina y farmacia. En esta revisión nos hemos esforzado por no apartarnos del concepto original de la obra.

Agradecemos especialmente a la señora Simone Claß, la señora Marianne Mauch y al señor Manfred Lehnert de la Editorial Thieme, quienes, en su función de editores, han coordinado esta publicación con idoneidad, impulsándola con nuevos incentivos hasta su cristalización. Por último, pero no por ello con menor reconocimiento, agradecemos a nuestros colegas y colaboradores y a muchos lectores atentos por los incentivos y los comentarios críticos y de reconocimiento, así como por las sugerencias detalladas de correcciones. Apreciamos mucho esos comentarios, que nos permitirán continuar desarrollando el atlas en función de nuestros lectores.

Jan Koolman, Klaus-Heinrich Röhm
Jürgen Wirth

Marburgo y Dreieich

Índice

Fundamentos 1

Química
Tabla periódica de los elementos 2
Isomería 4
Grupos de sustancias químicas I 6
Grupos de sustancias químicas II 8
Reacciones químicas 10
Procesos redox 12
Ácidos y bases 14

Fisicoquímica
Energética 16
Termodinámica 18
Catálisis 20
El agua como disolvente 22
Interacciones hidrofóbicas 24

Azúcares 27

Hidratos de carbono
Química de los azúcares 28
Monosacáridos y disacáridos 30
Polisacáridos 32
Glucoproteínas y glucosaminoglucanos 34

Lípidos
Generalidades 36
Ácidos grasos y grasas 38
Glicerolípidos 40
Esfingolípidos 42
Isoprenoides 44
Esteroides 46

Aminoácidos
Propiedades 48
Aminoácidos proteicos 50
Selenocisteína y aminoácidos no proteicos 52

Péptidos y proteínas
Generalidades 54
Estructuras proteínicas 56
Proteínas estructurales 58
Proteínas solubles 60
Modificación de las proteínas 62

Nucleótidos y ácidos nucleicos
Bases y nucleótidos 64
RNA 66
DNA 68

Metabolismo 71

Enzimas
Conceptos generales 72
Catálisis enzimática 74
Cinética enzimática I 76
Cinética enzimática II 78
Regulación alostérica 80
Inhibidores 82
Análisis enzimático 84
Coenzimas I 86
Coenzimas II 88
Coenzimas III 90
Coenzimas IV 92
Bioquímica patológica 94

Rutas metabólicas
Metabolismo intermediario I 96
Metabolismo intermediario II 98
Mecanismos de regulación I 100
Mecanismos de regulación II 102

Metabolismo energético
ATP 104
Acoplamiento energético 106
Almacenamiento de energía en las membranas 108
Metabolismo energético: conceptos generales 110
Oxoácidos de deshidrogenasas 112
Ciclo de Krebs: reacciones 114
Ciclo de Krebs: funciones metabólicas 116
Transporte mitocondrial 118
Cadena respiratoria 120
Síntesis de ATP 122
Regulación del metabolismo energético 124
Bioquímica patológica 126

Metabolismo de carbohidratos
Conceptos generales 128
Glucólisis 130
Vía de la hexosa monofosfato 132

Gluconeogénesis 134
Metabolismo del glucógeno 136
Regulación del metabolismo de los hidratos de carbono I 138
Regulación del metabolismo de los hidratos de carbono II 140
Patobioquímica 142

Metabolismo de los lípidos
Generalidades 144
Degradación de ácidos grasos: β-oxidación 146
Degradación de ácidos grasos: vías colaterales 148
Biosíntesis de ácidos grasos 150
Metabolismo de los lípidos: otras reacciones 152
Biosíntesis de lípidos complejos 154
Biosíntesis de colesterol 156
Patobioquímica 158

Metabolismo de las proteínas
Generalidades 160
Proteólisis 162
Vías del nitrógeno 164
Transaminación y desaminación 166
Degradación de los aminoácidos I 168
Degradación de los aminoácidos II 170
Ciclo de la urea 172
Biosíntesis de los aminoácidos 174
Paatobioquímica 176

Metabolismo de los nucleótidos
Generalidades 178
Degradación de los nucleótidos 180
Biosíntesis de purinas y pirimidinas 182
Biosíntesis de nucleótidos 184
Patobioquímica 186

Metabolismo de las porfirinas
Biosíntesis del hemo 188
Degradación de las porfirinas 190

Orgánulos celulares 193

Fundamentos
Estructura de las células 194
Componentes celulares y citoplasma 196

Citoesqueleto
Componentes 198
Estructura y función 200
Proteínas motoras 202

Núcleo célular
Núcleo celular 204

Mitocondrias
Estructura y función 206

Membranas
Estructura y componentes 208
Procesos de transporte 210
Proteínas transportadoras 212
Endocitosis y exocitosis 214

Retículo endoplasmático (RE) y aparato de Golgi
Estructura y funciones 216
Selección de proteínas 218
Síntesis de proteínas en el RER 220
Maduración de las proteínas 222

Lisosomas
Lisosomas 224

Peroxisomas
Peroxisomas 226

Genética molecular 229

Generalidades
Generalidades 230

Genoma 232
Genes y genomas 232
Cromatina 234
Enzimas modificadoras de ácidos nucleicos 236
Replicación 238
Transcripción 240
Controles de la transcripción 242
Maduración del RNA 244

Código genético
Código genético 246
Traducción I 248
Traducción II 250
Antibióticos 252
Mutación y reparación 254

Tecnología genética
Clonación del DNA 256
Secuenciación del DNA 258
PCR 260
Tecnología genética en medicina 262

Tejidos y órganos 265

Sistema digestivo
Generalidades 266
Secreciones digestivas 268
Procesos digestivos 270
Absorción I 272
Absorción II 274
Patobioquímica 276

Sangre
Composición y funciones 278
Proteínas plasmáticas 280
Lipoproteínas I 282
Lipoproteínas II 284
Hemoglobina y transporte de gases 286
Especies reactivas del oxígeno 288
Metabolismo de los eritrocitos 290
Equilibrio ácido-base 292
Coagulación sanguínea 294
Inhibición de la coagulación, fibrinólisis 296
Grupos sanguíneos 298
Patobioquímica 300

Sistema inmunitario
Sistema inmunitario 302
Respuesta inmunitaria específica 304
Activación de los linfocitos T 306
Sistema del complemento 308
Anticuerpos 310
Patobioquímica 312

Hígado
Funciones 314
Metabolismo de los hidratos de carbono 316
Metabolismo de los lípidos 318
Ácidos biliares 320
Biotransformación 322
Sistema del citocromo P450 324
Metabolismo del etanol 326
Patobioquímica 328

Tejido adiposo
Funciones 330
Patobioquímica 332

Riñón
Funciones 334
Excreción de electrolitos 336
Metabolismo 338

Músculo
Contracción muscular 340
Control de la contracción muscular 342
Metabolismo muscular 344
Patobioquímica 346

Tejido conjuntivo
Huesos y dientes 348
Colágenos 350
Matriz extracelular I 352
Matriz extracelular II 354
Patobioquímica 356

Cerebro y órganos de los sentidos
Transmisión de señales en el SNC 358
Potencial de reposo y potencial de acción 360
Neurotransmisores 362
Receptores de los neurotransmisores 364
Metabolismo del SNC 366
Visión 368
Patobioquímica 370

Integración del metabolismo
Integración del metabolismo I 372
Integración del metabolismo II 374
Integración del metabolismo III 376
Integración del metabolismo IV 378

Nutrición 381

Nutrientes
Sustancias orgánicas 382
Minerales y oligoelementos 384
Metabolismo del calcio 386
Metabolismo del hierro 388
Patobioquímica 390

Vitaminas
Vitaminas I 392
Vitaminas II 394

Señalización biológica 397

Transducción de señales
Transducción de señales 398
Receptores de membrana 400
Canales iónicos 402
Proteínas fijadoras de GTP 404
Segundo mensajero I 406
Segundo mensajero II 408
Proteincinasas y proteinfosfatasas 410
Cascada de señales 412

Sistemas hormonales
Fundamentos 414
Nivel plasmático y jerarquía hormonal 416

Sustancias señal lipoófilas
Mecanismo de acción 418
Corticoesteroides 420
Los esteroides sexuales y el ciclo menstrual 422
Metabolismo de las hormonas esteroides 424
Hormonas tiroideas 426

Sustancias señal hidrófilas
Insulina 428
Diabetes mellitus 430
Otros tipos de hormonas 432
Catecolaminas 434
Hormonas de los tejidos, mediadores 436
Eicosanoides 438
Citocinas 440

Crecimiento y desarrollo 443

Proliferación celular
Ciclo celular I 444
Ciclo celular II 446
Apoptosis 448
Oncogenes 450
Tumores 452
Citostáticos 454
Virus 456

Anexo 459

Abreviaturas y acrónimos 460
Magnitudes y unidades 464
Créditos 466
Índice analítico 467

Fundamentos

Tabla periódica de los elementos

A. Elementos de importancia biológica

En la naturaleza existen 81 elementos estables. De ellos, 15 aparecen en todos los seres vivos, otros 8-10 se demostraron sólo en algunos organismos. El recuadro de la página siguiente muestra la primera mitad de la **tabla periódica de los elementos**, en la que están incluidos los elementos de importancia biológica. Además de los datos físicos y químicos (número atómico, masa atómica relativa, grupo al que pertenece y configuración electrónica) también se menciona información sobre la distribución de los elementos en la naturaleza y su frecuencia de aparición en el organismo humano.

Sólo cuatro elementos componen más del 99% de todos los átomos del organismo animal: hidrógeno (H), oxígeno (O), carbono (C) y nitrógeno (N). El hidrógeno y el oxígeno componen el **agua**, que representa el 60-70% de la masa celular (p. 196). Junto con el carbono y el nitrógeno, estos átomos también forman parte de los **compuestos orgánicos** que son responsables de la mayoría de los procesos vitales. Muchas biomoléculas contienen además azufre (S) y fósforo (P). Los **macroelementos** mencionados hasta aquí son indispensables para todos los seres vivos.

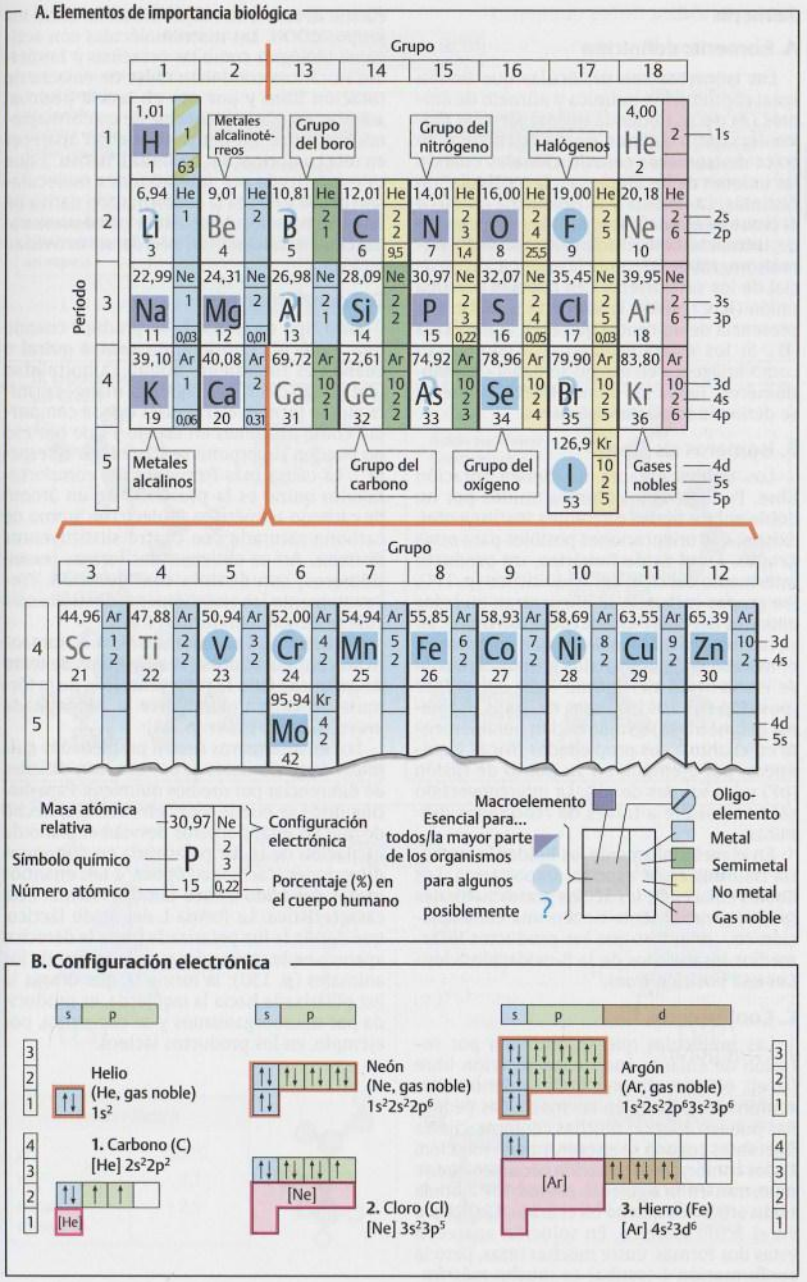
Un segundo grupo de elementos de importancia biológica, que en total sólo representa aproximadamente un 0,5% de todos los átomos del cuerpo, está compuesto casi exclusivamente por iones inorgánicos. Entre estos denominados **electrolitos** cuentan los *metales alcalinos* como el sodio (Na) y el potasio (K), y los *metales alcalinotérreos* como el magnesio (Mg) y el calcio (Ca). También el cloro (Cl), un *halógeno*, se encuentra siempre ionizado en la célula. Otros elementos de importancia vital aparecen en cantidades tan pequeñas que se denominan **oligoelementos** (p. 384). Se trata fundamentalmente de metales de los grupos secundarios como hierro (Fe), cinc (Zn), cobre (Cu), cobalto (Co) o manganeso (Mn). Algunos *no metales* como el yodo (I) o el selenio (Se) también son oligoelementos esenciales.

B. Configuración electrónica

Las características químicas de los elementos y el tipo de unión que establecen entre ellos están determinados por la estructura de sus capas electrónicas. Por eso en el recuadro **A** también se indica la **configuración electrónica** de los elementos. En el recuadro **B** se explica la abreviatura utilizada. Para mayor información deberá recurrirse a libros de texto de química.

Los estados posibles del electrón de un átomo se denominan **orbitales**. Éstos son caracterizados por un número, el denominado número cuántico principal, y una letra (p. ej., s, p o d). A medida que aumenta el número de electrones, éstos ocupan uno a uno los orbitales, teniendo en cuenta que cada orbital puede contener como máximo dos electrones y que éstos deben tener "spins" en sentido contrario. En el recuadro **A** se muestra para cada elemento la distribución de los electrones en los diferentes orbitales. Por ejemplo, los 6 electrones del carbono (**B1**) ocupan el orbital 1s, el 2s y dos orbitales 2p. El orbital 1s completo corresponde a la configuración del gas noble helio (He). Esta parte de la capa de electrones en el recuadro **A** está indicada con el símbolo "He". Debajo de éste se menciona la distribución de los electrones en los diferentes orbitales señalados en el margen derecho. Por ejemplo, la capa electrónica del cloro (**B2**) corresponde a la del neón y otros 7 electrones en los orbitales 3s y 3p. En el hierro (**B3**), un metal de transición del primer grupo secundario, el orbital 4s ya se encuentra ocupado a pesar de que los orbitales 3d todavía no lo están. En muchas reacciones de los metales de transición, por ejemplo en la formación de complejos con bases y en las reacciones redox, participan los orbitales d.

Se producen configuraciones electrónicas especialmente estables cuando la capa externa de los elementos del 2do y 3er período está completamente ocupada por 8 electrones (**"regla del octeto"**). Esto sucede, por ejemplo, con los gases nobles, pero también con iones como el Cl^- ($3s^23p^6$) o el Na^+ ($2s^22p^6$). Sólo en los casos del hidrógeno y del helio alcanza con dos electrones para llenar el orbital externo 1s y así alcanzar una configuración electrónica estable.



Isomería

A. Isomería: definición

Los **isómeros** son moléculas que tienen igual composición química y número de átomos (es decir, tienen la misma *fórmula molecular*), pero difieren en su estructura. Se trata de **isómeros constitucionales** cuando las uniones de los átomos en la molécula son distintas. La leucina y la isoleucina (p. 50) o el citrato y el isocitrato (p. 114) son ejemplos de isómeros constitucionales. En los **estereoisómeros** es diferente la orientación espacial de los sustituyentes en relación con una unión (**B**, **C**) o bien la isomería se debe a la presencia de un centro quiral en la molécula (**D**). Si los estereoisómeros se comportan como imágenes en espejo se habla de **enantiómeros**. Todos los demás estereoisómeros se denominan **diasteroisómeros.**

B. Isómeros cis-trans

Los dobles enlaces no tienen rotación libre. Por eso, si los átomos unidos por un doble enlace tienen diferentes sustituyentes, existen dos orientaciones posibles para estos grupos. En el **ácido fumárico**, un producto intermedio del ciclo del ácido cítrico (p. 114), los grupos carboxilo se encuentran en lados *opuestos* del doble enlace (**posición *trans***). En su isómero, el **ácido maleico**, que no existe en el metabolismo animal, los grupos carboxilo se encuentran del *mismo* lado del enlace (**posición *cis***). Los isómeros cis-trans (**isómeros geométricos**) se diferencian notablemente en cuanto a sus propiedades físicas y químicas, por ejemplo, en su punto de fusión (pF) y los valores de pK_a. La interconversión sólo es posible a través de reacciones químicas.

En el metabolismo de los lípidos la isomería *cis-trans* es de especial importancia. Los dobles enlaces de los ácidos grasos naturales (p. 38) generalmente tienen una conformación *cis*, mientras que los productos intermedios insaturados de la β-oxidación adoptan una posición *trans*.

C. Confórmeros

Las moléculas que se obtienen por rotación de enlaces que tienen rotación libre (p. ej., enlaces simples C-C) se denominan **confórmeros**. También las moléculas pequeñas pueden adoptar muchas conformaciones diferentes cuando se encuentran en solución. En los confórmeros del **ácido succínico** que se muestran en la siguiente página, los átomos están ordenados como en el ácido fumárico o en el ácido maleico. En solución aparecen estas dos formas, entre muchas otras, pero la conformación 1 (arriba) es mucho más frecuente debido a su mayor distancia entre los grupos COOH. Las macromoléculas con actividad biológica como las proteínas o los ácidos nucleicos contienen miles de enlaces de rotación libre y por eso en teoría podrían adoptar un número enorme de conformaciones distintas. Sin embargo, suelen aparecer en una conformación definida (*"nativa"*), que es estabilizada por interacciones moleculares (ps. 60 y 68). Si la conformación nativa de una macromolécula se altera por **desnaturalización**, ésta también pierde su actividad biológica.

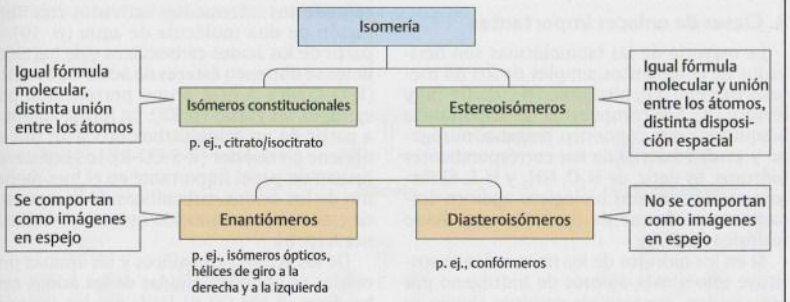
D. Enantiómeros

Otro tipo de isomería se produce cuando una molécula contiene un **centro quiral** o cuando es totalmente quiral. La quiralidad (del griego *cheir*, que significa mano) permite que se formen estructuras que se comportan como imágenes en espejo y que por eso no pueden superponerse (*"isómeros en espejo"*). La causa más frecuente del comportamiento quiral es la presencia de un átomo de carbono asimétrico, es decir, un átomo de carbono saturado con cuatro sustituyentes *distintos*. Así se obtienen dos formas (**enantiómeros**) con distinta **configuración**. Frecuentemente los enantiómeros de una molécula se denominan formas **L** y **D**.

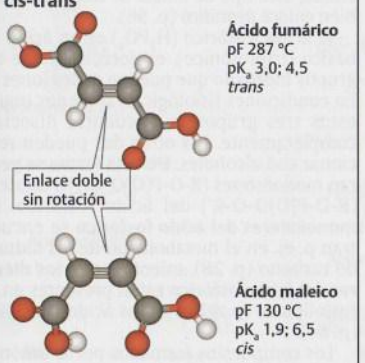
El *sistema R/S* permite clasificar claramente las configuraciones (véanse libros de texto de química). Para la representación de la fórmula del centro quiral sirve la denominada *proyección de Fischer* (p. 48).

Los enantiómeros tienen propiedades químicas muy similares y, por eso, son difíciles de diferenciar por medios químicos. Para distinguirlos se puede tener en cuenta el hecho de que los enantiómeros desvían el plano de oscilación de la luz polarizada en diferentes direcciones ("actividad óptica"). Los enantiómeros del **ácido láctico** también tienen esta característica. La forma L del ácido láctico, que desvía la luz polarizada hacia la derecha, aparece en los músculos y en la sangre de los animales (p. 130); la forma D, que desvía la luz polarizada hacia la izquierda, es producida por microorganismos y se encuentra, por ejemplo, en los productos lácteos.

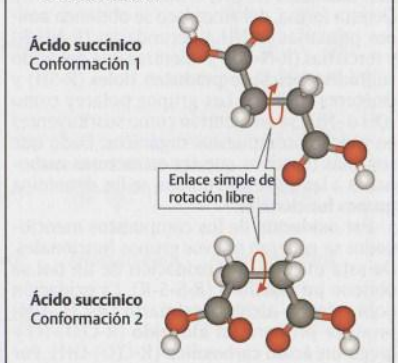
A. Isomería: definición



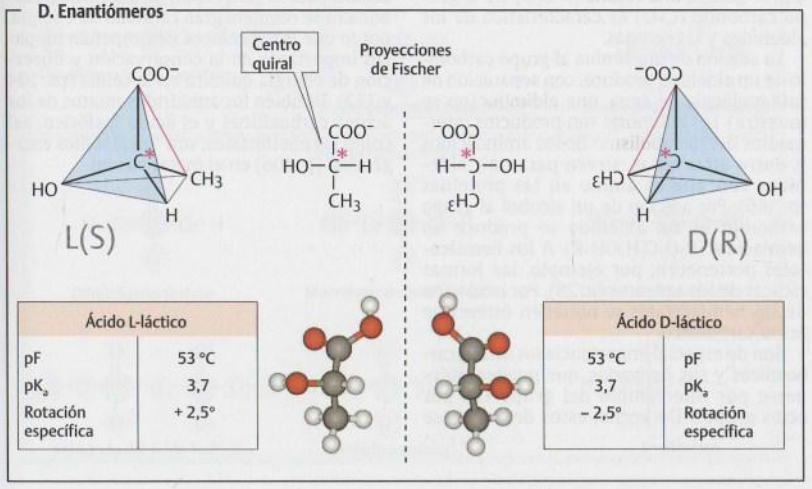
B. Isómeros cis-trans



C. Confórmeros



D. Enantiómeros



Ácido L-láctico		Ácido D-láctico	
pF	53 °C	53 °C	pF
pK$_a$	3,7	3,7	pK$_a$
Rotación específica	+ 2,5°	− 2,5°	Rotación específica

Grupos de sustancias químicas I

A. Clases de enlaces importantes

La mayoría de las biomoléculas son derivados de compuestos simples de los no metales oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y fósforo (P). Los compuestos de importancia bioquímica que contienen oxígeno, nitrógeno y azufre derivan de sus correspondientes hidruros, es decir, de H_2O, NH_3 y H_2S. El fósforo en los sistemas biológicos aparece únicamente en forma de derivados del ácido fosfórico (H_3PO_4).

Si en los hidruros de los no metales se sustituye uno o más átomos de hidrógeno por otros grupos, por ejemplo, residuos alquilo, se obtienen derivados del tipo R-XH_{n-1}, R-XH_{n-2}, etc. Así, por ejemplo, del agua (H_2O) se obtienen **alcoholes** (R-OH) o bien **éteres** (R-O-R). De esta forma, del amoníaco se obtienen **aminas** primarias (R-NH_2), secundarias (R-NH-R) y terciarias (R-N-R'R''), mientras que del ácido sulfhídrico (H_2S) se producen **tioles** (R-SH) y tioéteres (R-S-R'). Los grupos polares como -OH o -NH_2 se encuentran como sustituyentes en muchos compuestos orgánicos. Dado que son más reactivos que las estructuras carbonadas a las que están unidas, se los denomina **grupos funcionales**.

Por **oxidación** de los compuestos mencionados se generan nuevos grupos funcionales. De esta manera, por oxidación de un tiol se obtiene un **disulfuro** (R-S-S-R). La oxidación doble de un alcohol primario (R-CH_2-OH) produce primero un **aldehído** (R-C(O)-H) y luego un **ácido carboxílico** (R-C(O)-OH). Por oxidación de un alcohol secundario, en cambio, se genera una **cetona** (R-C(O)-R). El grupo carbonilo (C=O) es característico de los aldehídos y las cetonas.

La adición de una amina al grupo carbonilo de un aldehído produce, con separación de una molécula de agua, una **aldimina** (no se muestra). Las aldiminas son productos intermedios del metabolismo de los aminoácidos y, entre otras cosas, sirven para unir aldehídos con grupos amino en las proteínas (p. 166). Por adición de un alcohol al grupo carbonilo de un aldehído se produce un **hemiacetal** (R-O-C(H)OH-R). A los hemiacetales pertenecen, por ejemplo, las formas cíclicas de los azúcares (p. 28). Por oxidación de los hemiacetales se obtienen ésteres de ácido carboxílico.

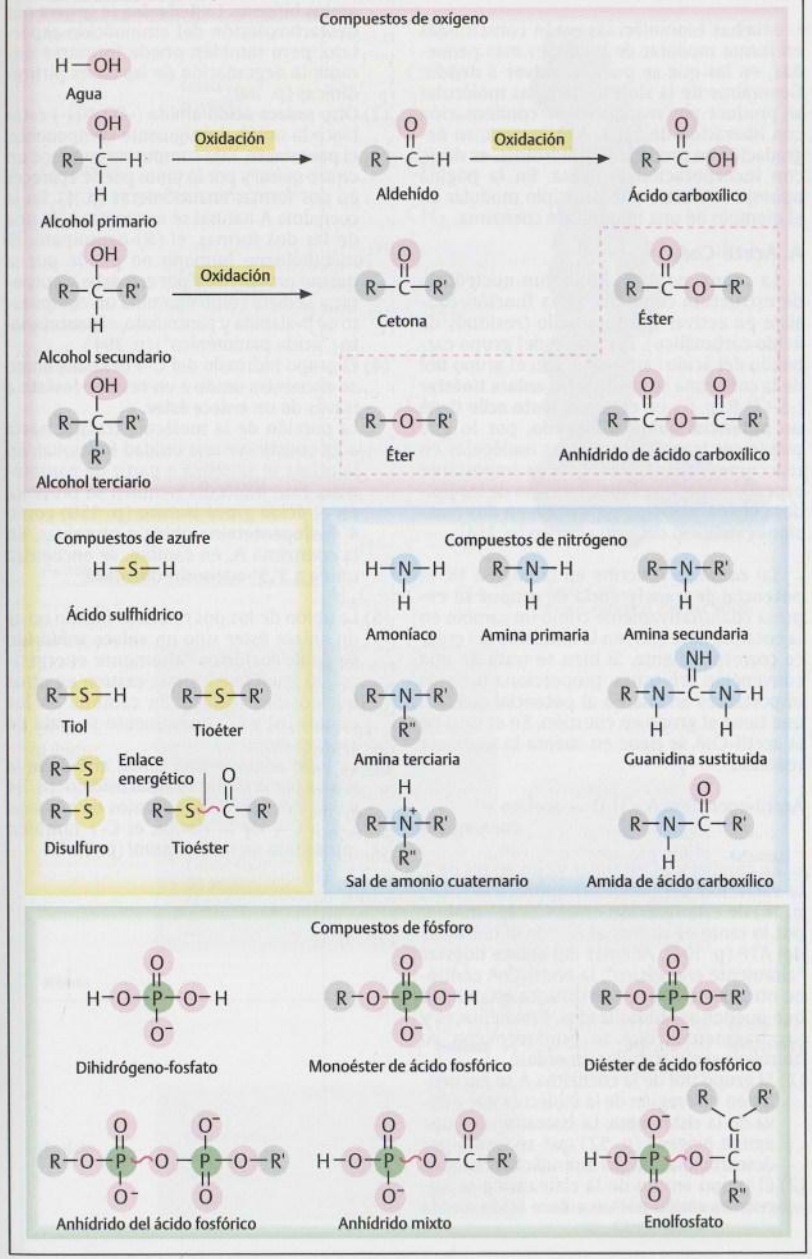
Son de especial importancia los **ácidos carboxílicos** y sus derivados, que pueden obtenerse por intercambio del grupo OH por otros grupos. De hecho, estos derivados se producen por sustitución nucleofílica de compuestos intermedios activados con liberación de una molécula de agua (p. 10). A partir de los ácidos carboxílicos y de los alcoholes se obtienen **ésteres de ácido carboxílico** (R-O-CO-R). A este grupo pertenecen, por ejemplo, las grasas (p. 38). En forma análoga, a partir de un ácido carboxílico y un tiol se obtiene un **tioéster** (R-S-CO-R). Los tioésteres juegan un papel importante en el metabolismo de los ácidos carboxílicos. El compuesto de este tipo más conocido es la acetil-coenzima A (p. 8).

De los ácidos carboxílicos y las aminas primarias se obtienen **amidas de los ácidos carboxílicos** (R-NH-CO-R). Dado que los aminoácidos, las unidades básicas de péptidos y proteínas, se encuentran unidos por enlaces amida, este tipo de enlace se denomina también *enlace peptídico* (p. 56).

El ácido fosfórico (H_3PO_4) es un ácido tribásico (triprotónico), es decir, contiene tres grupos hidroxilo que pueden ceder iones H^+. En condiciones fisiológicas, al menos uno de estos tres grupos se encuentra disociado completamente. Los otros dos pueden reaccionar con alcoholes. De esta forma se generan monoésteres (R-O-P(O)O-OH) o diésteres (R-O-P[O]O-O-R') del ácido fosfórico. Los **monoésteres del ácido fosfórico** se encuentran p. ej. en el metabolismo de los hidratos de carbono (p. 28), mientras que los **diésteres del ácido fosfórico** están presentes en los fosfolípidos (p. 40) y en los ácidos nucleicos (p. 64).

Los compuestos formados por la unión de dos ácidos entre sí se denominan **anhídridos ácidos**. Para la generación de anhídridos carbónicos se requiere gran cantidad de energía, por lo que estos enlaces desempeñan un papel importante en la conservación y liberación de energía química en la célula (ps. 104 y 122). También los anhídridos mixtos de los ácidos carboxílicos y el ácido fosfórico, así como los enolfosfatos, son *"metabolitos energéticos"* (p. 106) en el metabolismo.

A. Clases de enlaces importantes



Grupos de sustancias químicas II

Muchas biomoléculas están constituidas en forma modular de unidades más pequeñas, en las que se pueden volver a dividir. Generalmente la síntesis de estas moléculas se produce por reacciones de condensación con liberación de agua. A la inversa, su degradación se produce por hidrólisis, es decir, con incorporación de agua. En la página opuesta se ilustra este principio modular en el ejemplo de una importante coenzima.

A. Acetil-CoA

La coenzima A (p. 88) es un nucleótido de estructura compleja, cuya función consiste en activar residuos acilo (residuos de ácido carboxílico). Por unión del grupo carboxilo del ácido carboxílico con el grupo tiol de la coenzima se produce un **enlace tioéster** (-S-CO-R, p. 6), en el que el **resto acilo tiene un potencial químico elevado**, por lo que puede ser transferido a otras moléculas en reacciones exergónicas. Esto es importante especialmente en el metabolismo de los lípidos (p. 144 y ss.), pero también en dos reacciones del ciclo del ácido cítrico (p. 114).

Tal como se describe en la página 18, el **potencial de transferencia de grupos** se expresa cuantitativamente como un cambio en la entalpía libre (ΔG) en la hidrólisis del enlace correspondiente. Si bien se trata de una convención arbitraria, proporciona indicios importantes en cuanto al **potencial químico** que tiene el grupo en cuestión. En el caso de la acetil-CoA se tiene en cuenta la siguiente reacción:

$$\text{Acetil-coenzima A} + H_2O \rightarrow \text{acetato} + \text{coenzima A}$$

En condiciones estándar y con un pH de 7, la variación del potencial químico G ($\Delta G^{0'}$, p. 18) de esta reacción es de -32 kJ · mol^{-1} y por lo tanto es similar al $\Delta G^{0'}$de la hidrólisis del ATP (p. 104). Además del **enlace tioéster** "altamente energético", la acetil-CoA contiene otros siete enlaces de distinta estabilidad que pueden ser hidrolizados. Estos enlaces y los fragmentos que se producen con su hidrólisis serán tratados en orden:

(1) El grupo tiol de la coenzima A se encuentra en una región de la molécula que deriva de la **cisteamina**. La cisteamina es una *amina biógena* (p. 52) que se forma por descarboxilación del aminoácido cisteína.

(2) El grupo amino de la cisteamina se encuentra unido por un **enlace ácido-amida** (-CO-NH-) con el grupo carboxilo de otra amina biógena. La **β-alanina** se genera por descarboxilación del aminoácido aspartato, pero también puede formarse durante la degradación de las bases pirimidínicas (p. 180).

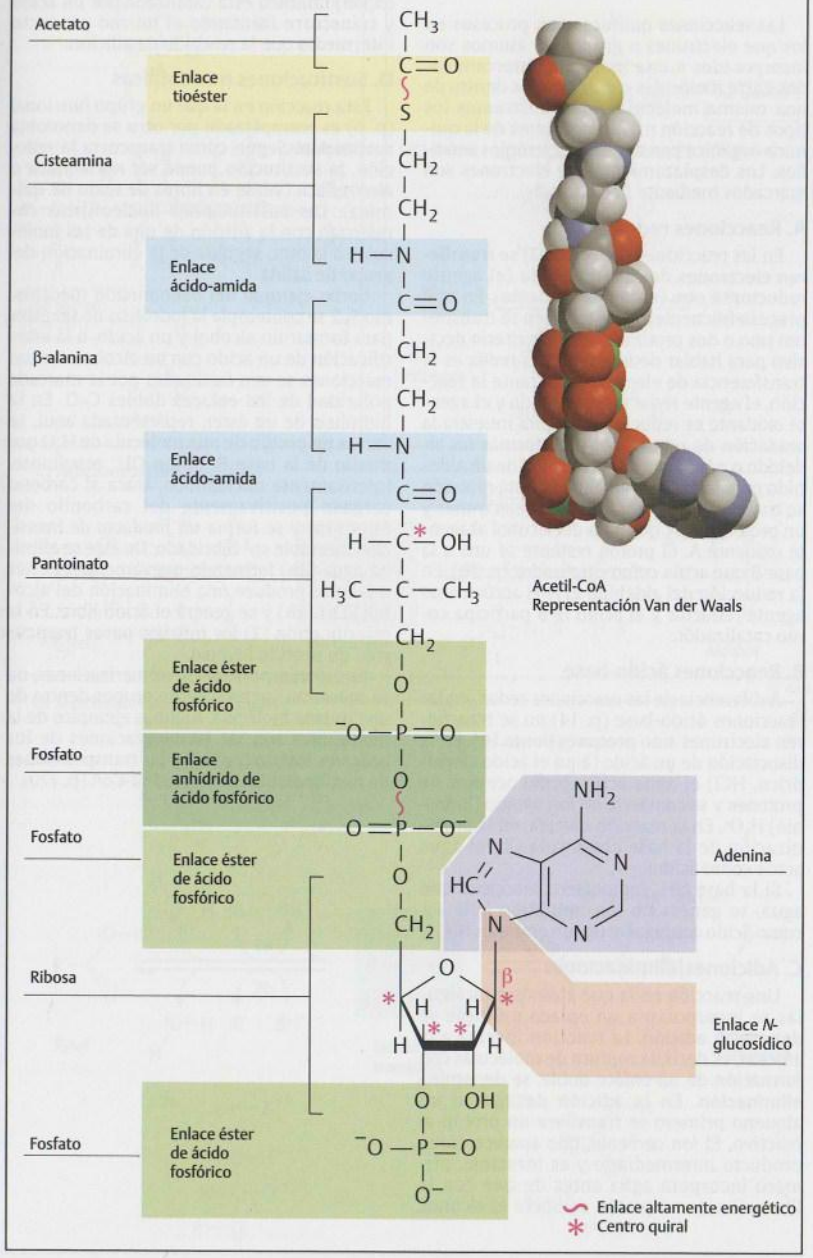
(3) Otro **enlace ácido-amida** (-CO-NH-) establece la unión del siguiente componente, el **pantoinato**. Este compuesto contiene un *centro quiral* y por lo tanto puede aparecer en dos formas enantiómeras (p. 4). En la coenzima A natural se encuentra sólo una de las dos formas, el *(R)*-pantoinato. El metabolismo humano no puede por sí mismo producirlo y por eso debe incorporar a la dieta como vitamina un compuesto de β-alanina y pantoinato, el **pantotenato** ("ácido pantoténico") (p. 394).

(4) El grupo hidroxilo del C-4 del pantoinato se encuentra unido a un residuo **fosfato** a través de un **enlace éster**.
La porción de la molécula tratada hasta aquí constituye una unidad funcional. En la célula se sintetiza a partir de pantotenato. Esta molécula también se presenta en el *ácido graso sintasa* (p. 150) como **4'-fosfopanteteína** unida a proteínas. En la coenzima A, en cambio, se encuentra unida a **3',5'-adenosín-difosfato**.

(5) La unión de los dos residuos fosfato no es un enlace éster sino un **enlace anhídrido de ácido fosfórico** "altamente energético", al igual que los que existen en otros nucleósidos-fosfato. En cambio, en los puntos (6) y (7) nuevamente se trata de enlaces éster.

(8) La base **adenina** está unida al C-1 de la **ribosa** por un enlace ***N*-glucosídico** (ps. 34 y 64). Además de los átomos de carbono C-2 a C-4 de la ribosa, el C-1 también representa un *centro quiral* (p. 4).

A. Diferentes tipos de enlace en el ejemplo de la acetil-CoA



Acetil-CoA
Representación Van der Waals

Reacciones químicas

Las reacciones químicas son procesos en los que electrones o grupos de átomos son incorporados a una molécula, intercambiados entre moléculas o desplazados dentro de una misma molécula. Aquí mostramos los tipos de reacción más importantes de la química orgánica con ayuda de ejemplos sencillos. Los desplazamientos de electrones son marcados mediante flechas rojas.

A. Reacciones redox

En las reacciones redox (p. 12) **se transfieren electrones** de una molécula (el agente reductor) a otra (el agente oxidante). En este proceso frecuentemente también se transfieren uno o dos protones, pero el criterio decisivo para hablar de una reacción redox es la transferencia de electrones. Durante la reacción, el agente reductor es oxidado y el agente oxidante es reducido. La figura muestra la oxidación de un alcohol para formar un aldehído o a la inversa, la reducción de un aldehído para formar un alcohol. En esta reacción se transfiere un *ion hidruro* (dos electrones y un protón, p. 12), que pasa del alcohol al agente oxidante A. El protón restante se une a la base B que actúa como catalizador (p. 20). En la reducción del aldehído el A-H actúa como agente reductor y el ácido H-B participa como catalizador.

B. Reacciones ácido-base

A diferencia de las reacciones redox, en las reacciones ácido-base (p. 14) no se transfieren electrones sino **protones (iones H^+)**. En la disociación de un ácido (aquí el ácido clorhídrico, HCl) el agua actúa como aceptor de protones y se convierte en ion oxonio (hidronio) H_3O^+. En la reacción inversa, en la protonización de la base conjugada Cl^-, el agua actúa como ácido.

Si la base NH_3 (amoníaco) reacciona con agua, se genera un ion hidróxido (OH^-) y, como ácido conjugado, un ion amonio (NH_4^+).

C. Adiciones/eliminaciones

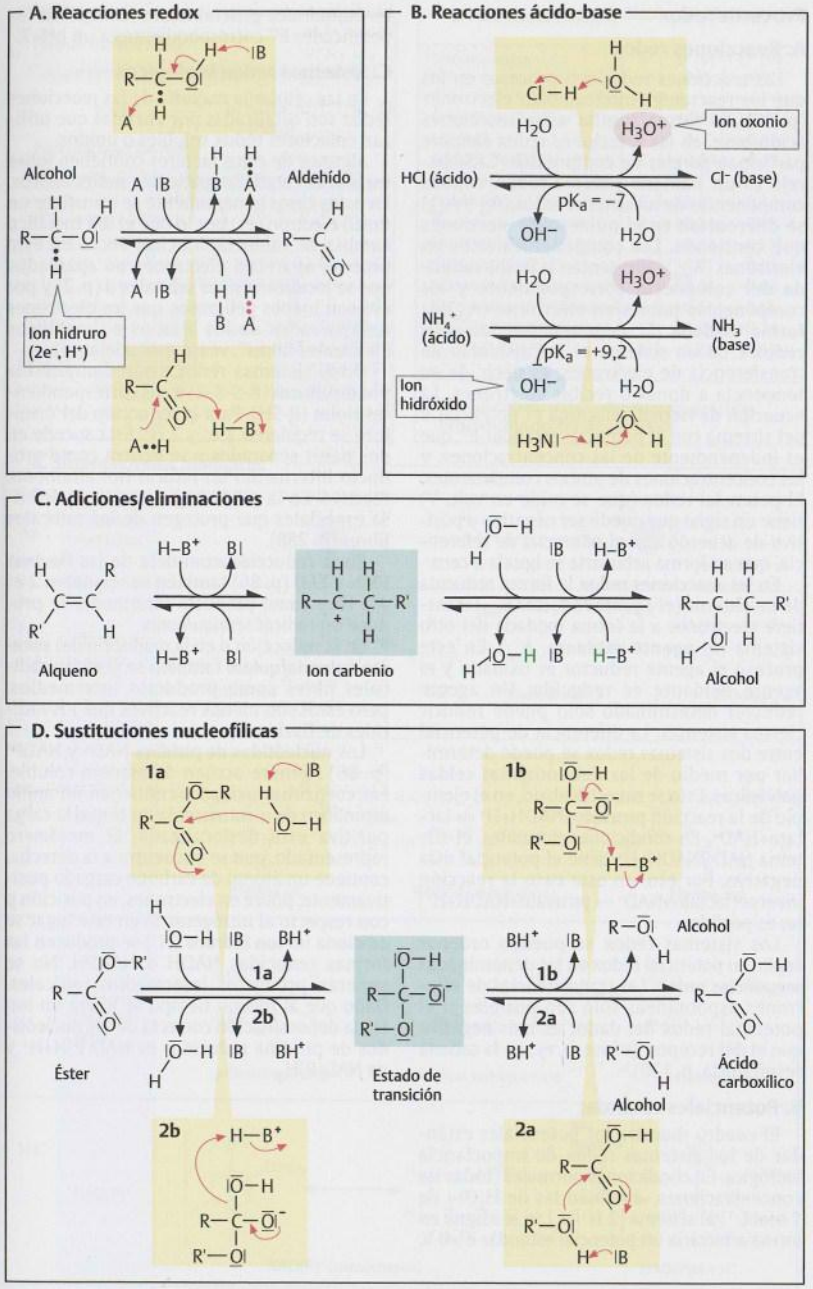
Una reacción en la que átomos o moléculas se incorporan a un enlace múltiple se denomina **adición**. La reacción inversa a la adición, es decir, la ruptura de moléculas con formación de un enlace doble, se denomina **eliminación**. En la adición de agua a un alqueno primero se transfiere un protón al reactivo. El *ion carbenio*, que aparece como producto intermediario y es inestable, primero incorpora agua antes de que con la liberación de un protón se libere el alcohol. La eliminación de agua del alcohol (*deshidratación*) también está catalizada por un ácido y transcurre formando el mismo producto intermedio que la reacción de adición.

D. Sustituciones nucleofílicas

Esta reacción en la que un grupo funcional (p. 6) es reemplazado por otro se denomina **sustitución**. Según cómo transcurra la reacción, la sustitución puede ser *nucleofílica* o *electrofílica* (véase en libros de texto de química). Las sustituciones nucleofílicas comienzan con la adición de una de las moléculas a la otra, seguida de la eliminación del grupo de salida.

Como ejemplo del denominado mecanismo S_N2 se contempla la hidrólisis de un éster para formar un alcohol y un ácido, o la esterificación de un ácido con un alcohol. Ambas reacciones se ven facilitadas por la marcada polaridad de los enlaces dobles C=O. En la hidrólisis de un éster, representada aquí, se extrae un protón de una molécula de H_2O por medio de la base B. El ion OH^- resultante, intensamente nucleofílico, ataca al carbono cargado positivamente del carbonilo del éster (**1a**) y se forma un *producto de transición* inestable sp^3 hibridado. De éste se elimina agua (**2b**) formando nuevamente el éster o bien se produce una eliminación del alcohol ROH (**1b**) y se genera el ácido libre. En la esterificación (**2**) los mismos pasos transcurren en sentido inverso.

En las **transposiciones** (isomerizaciones, no se muestran) se transfieren grupos dentro de una misma molécula. Algunos ejemplos de la bioquímica son las isomerizaciones de los azúcares fosfato (p. 128) y las transposiciones de metilmalonil-CoA a succinil-CoA (p. 170).



Procesos redox

A. Reacciones redox

Las reacciones redox son procesos en los que los reactantes intercambian electrones (p. 10). En forma similar a las reacciones ácido-base, en las reacciones redox siempre participan *parejas* de compuestos. Cada pareja es un llamado **sistema redox**. Ambos componentes de un sistema redox (A_{ox} y A_{red}) se diferencian en el número de electrones que contienen. Los componentes ricos en electrones (A_{red}) representan la forma **reducida** del compuesto correspondiente y los componentes pobres en electrones (A_{ox}), la **forma oxidada**. El denominado **potencial redox E** de un sistema es la capacidad de transferencia de electrones, es decir, de su tendencia a donar o recibir electrones. La **ecuación de Nernst** relaciona el potencial E del sistema con el potencial estándar E^0, que es independiente de las concentraciones, y las concentraciones de ambos componentes. El potencial redox (que se mide en volt, V) tiene un signo que puede ser negativo o positivo de acuerdo con el potencial de referencia, que en forma arbitraria se iguala a cero.

En las **reacciones redox** la forma reducida de un sistema (el **agente reductor** B_{red}) transfiere electrones a la forma oxidada del otro sistema (el **agente oxidante**, A_{ox}). En este proceso el agente reductor es oxidado y el agente oxidante es reducido. Un agente reductor determinado sólo puede reducir ciertos sistemas. La diferencia de potencial entre dos sistemas redox se puede determinar por medio de las denominadas **celdas galvánicas**. Esto se muestra abajo, en el ejemplo de la reacción piruvato+NADH+H^+ → lactato+NAD^+. En condiciones normales, el sistema NAD^+/NADH+H^+ tiene el potencial más negativo. Por eso, en este caso la reacción inversa (lactato+NAD^+ → piruvato+NADH+H^+) no es posible.

Los sistemas redox se pueden ordenar según su potencial redox en las denominadas **secuencias redox**. Las transferencias de electrones espontáneas sólo son posibles si el potencial redox del dador es *más negativo* que el del receptor (véase, p. ej., en la cadena respiratoria, p. 120).

B. Potenciales estándar

El cuadro muestra los potenciales estándar de los sistemas redox de importancia biológica. En condiciones normales (todas las concentraciones –también las de H_3O^+– de 1 mol·L^{-1}) al sistema [2 H^+/H_2] se le asigna en forma arbitraria un potencial estándar E^0=0 V.

En bioquímica generalmente se emplean los potenciales $E^{0'}$ correspondientes a un pH=7.

C. Sistemas redox biológicos

En las células la mayoría de las reacciones redox son catalizadas por enzimas que utilizan cofactores redox solubles o unidos.

Algunos de estos factores contienen **iones metálicos** como componentes redox activos. En estos casos generalmente se transfiere un único electrón (e^-) por lo que el ion metálico cambia su valencia. Muchas veces en este proceso aparecen electrones no apareados que se localizan en los orbitales d (p. 2) y por eso son menos peligrosos que los electrones desapareados de los átomos no metálicos ("radicales libres", véase más adelante).

Otros sistemas redox están compuestos por **disulfuros** (R-S-S-R) y sus correspondientes **tioles** (R-SH). Para la reducción del disulfuro se requieren 2 e^- y 2 H^+. Ésta sucede en dos pasos separados y se genera como producto intermedio un radical tiol altamente reactivo. En la célula hay sistemas de defensa especiales que protegen de los radicales libres (p. 288).

En la reducción completa de las **flavinas** FMN y FAD (p. 86) también se requieren 2 e^- y 2 H^+ y como producto intermedio se produce un *radical semiquinona*.

En la reducción o en la oxidación del **sistema quinona/quinol** también se generan radicales libres como productos intermedios, pero éstos son menos reactivos que los radicales de flavina.

Los **nucleótidos de piridina** NAD^+ y $NADP^+$ (p. 86) siempre actúan de manera soluble. Las coenzimas oxidadas contienen un anillo aromático de nicotinamida en el que la carga positiva está deslocalizada. El *mesómero* representado, que se encuentra a la derecha, contiene un átomo de carbono cargado positivamente, pobre en electrones, en posición p con respecto al nitrógeno. Si en este lugar se adiciona un **ion hidruro** (H^-) se producen las formas reducidas NADH o NADPH. No se generan productos intermedios radicales. Dado que al mismo tiempo se libera un ion H^+, la denominación correcta de los nucleótidos de piridina reducidos es NAD(P)H+H^+ y *no* $NAD(P)H_2$.

A. Reacciones redox

Para un sistema redox

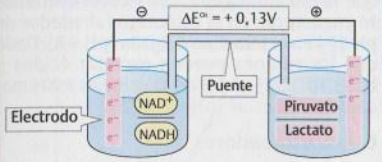
$$A_{ox} + n \cdot e^- \rightleftharpoons A_{red}$$

$$E = E^\circ + \frac{R \cdot T}{n \cdot F} \cdot \ln \frac{[A_{ox}]}{[A_{red}]}$$

Para una reacción redox

$$A_{ox} + B_{red} \rightleftharpoons A_{red} + B_{ox}$$

$$\Delta E = E_{aceptor} - E_{dador} \qquad \Delta G = -n \cdot F \cdot \Delta E$$

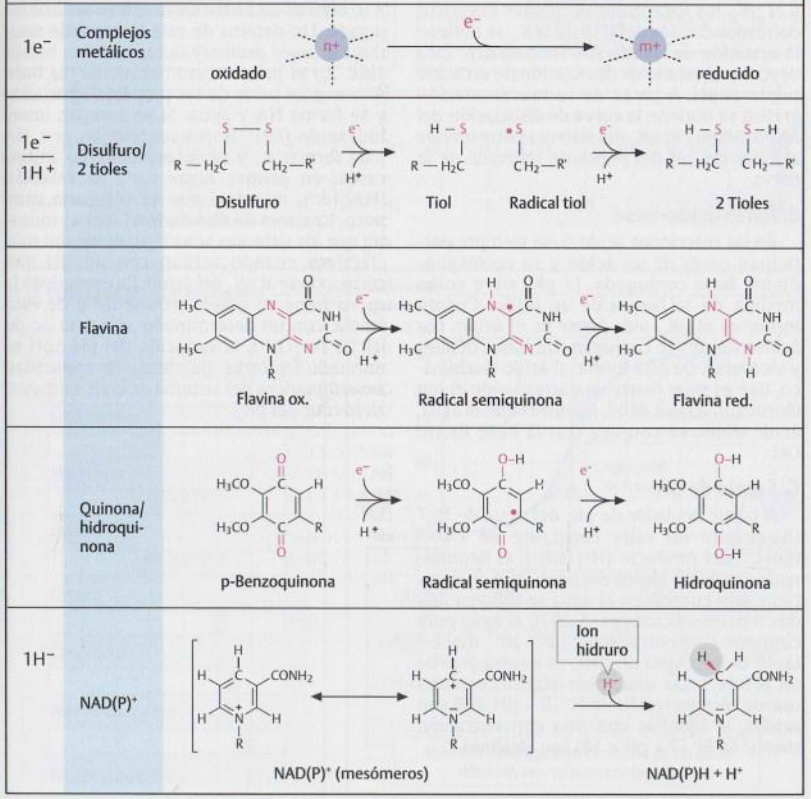


B. Potenciales estándar

Sistema redox	n	E^0 [V] pH 0	$E^{0'}$ [V] pH 7
Ferredoxina Fe^{3+}/Fe^{2+}	1	–0,43	–0,43
$H^+/{}^1/_2H_2$	1	0	–0,41
$NAD(P)^+$/NAD(P)H+H^+	2	+0,09	–0,32
$Lipoamida_{ox}$+2 H^+/ $Lipoamida_{red}$	2	+0,21	–0,23
Piruvato+2 H^+/Lactato	2	+0,24	–0,19
$FAD(FMN)/FADH_2(FMNH_2)$	2	+0,22	–0,13*
GSSG/ 2 GSH+2 H^+	2	+0,31	–0,10
Fumarato/Succinato +2 H^+	2	+0,38	–0,03
Ubiquinona+2H^+/Ubiquinol	2	+0,51	+0,13
Cyt c (Fe^{3+})/Cyt c (Fe^{2+})	1	+0,24	+0,24
${}^1/_2\,O_2$+2 H^+/H_2O	2	+1,23	+0,82

GSH – glutatión; GSSG – disulfuro de glutatión
* dependiente del entorno proteico

C. Sistemas redox biológicos



Ácidos y bases

A. Ácidos y bases

Según la definición de Brønstedt los **ácidos** son sustancias que pueden ceder iones de hidrógeno (protones, iones H^+), mientras que las **bases** son compuestos que pueden aceptar protones. El agua potencia las propiedades ácidas o básicas de las sustancias en solución porque por sí misma puede actuar como base o como ácido. En una solución acuosa un ácido HA puede ceder un protón al solvente, de forma que se generan el anión ácido A^- y moléculas de agua protonizadas (**iones oxonio**, H_3O^+; generalmente llamadas sólo "H^+"). Las bases, en cambio, toman iones H^+ del agua, de forma que se generan **iones hidróxido** (OH^-) y bases protonizadas (no se muestran, véase p. 10).

Si la ley de acción de masas se aplica a las reacciones ácido-base, se obtiene una constante de equilibrio, la constante de acidez **K_a (también conocida como K_s)**. Utilizando el pH y el pK_a, los logaritmos decimales negativos correspondientes del H^+ y de la K_a, se obtiene la **ecuación de Henderson-Hasselbalch**. Ésta describe el estado de disociación de un ácido según el **pH**. A partir de su representación gráfica se obtiene la **curva de disociación** del ácido (abajo). El **pK_a** del sistema corresponde al valor del pH del punto de inflexión de la curva.

B. Pares ácido-base

En las reacciones ácido-base siempre participan pares de un **ácido** y su correspondiente **base conjugada**. El pK_a sirve como medida de la **fuerza de un ácido**. Cuanto *menor* es el pK_a, *más fuerte* es el ácido. Los ácidos fuertes se conjugan con bases débiles y viceversa. De esta forma, al ácido clorhídrico, que es muy fuerte, le corresponde el ion cloruro, una base débil, mientras que el agua, ácido débil, se conjuga con la base fuerte OH^-.

C. Escala de pH

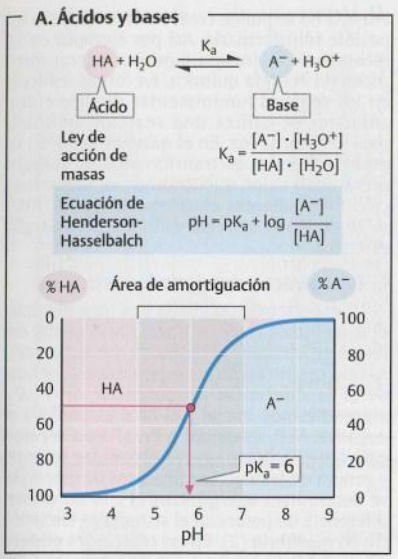
A partir del valor de pK_a del agua de 15,7 (**B**) resulta un valor constante de $1 \cdot 10^{-4}$ $mol \cdot L^{-1}$ del producto $[H^+] \cdot [OH^-]$, el denominado **producto iónico del agua**, que se mantiene aun cuando en el agua se diluyen ácidos o bases adicionales. A 25 °C el agua pura contiene concentraciones de $1 \cdot 10^{-7}$ $mol \cdot L^{-1}$ tanto de H^+ como de OH^-, es **neutra** y tiene un pH de 7. Las soluciones acuosas con una mayor concentración de H^+ ($0 < pH < 7$) son **ácidas**, y aquellas con una concentración menor de H^+ ($7 < pH < 14$) son **alcalinas**.

D. Valores de pH en el organismo

Los valores de pH en las células y en el espacio extracelular se mantienen constantes dentro de límites estrictos. En la sangre el pH normalmente oscila entre 7,35 y 7,45 (p. 292). Esto corresponde a una variación de la concentración de H^+ de como máximo 30%. El pH del citoplasma es de 7,0 a 7,3 y así un poco menor al de la sangre. Dentro de los lisosomas (p. 224, pH 4,5 – 5,5) la concentración de H^+ es varios cientos de veces mayor que la del citoplasma. Los valores extremos se encuentran en el estómago (alrededor de pH 2) y en el intestino delgado ($pH > 8$). Dado que los riñones pueden excretar ácidos y bases (p. 336), el pH de la orina es extremadamente variable (pH 4,8 a 7,5).

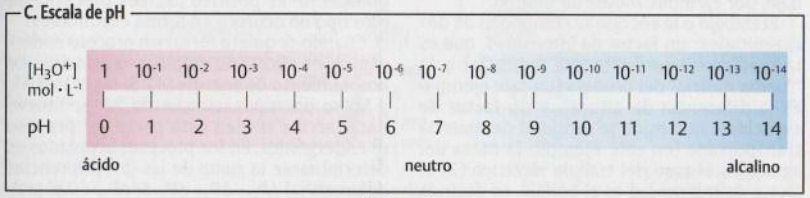
E. Amortiguadores

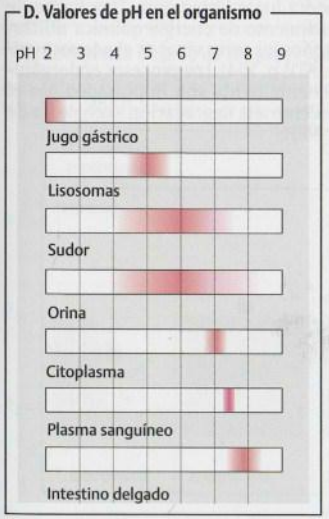
Las variaciones de pH del organismo en el corto plazo son controladas por **sistemas amortiguadores** (p. 292). Éstos son mezclas de un ácido débil HA con su base conjugada A^- o bien de una base débil con su ácido conjugado. Un sistema de este tipo puede neutralizar iones oxonio y también iones hidróxido. En el primer caso (izquierda) la base A^- une gran parte de los protones agregados y se forma HA y agua. Si se agregan iones hidróxido (OH^-) éstos reaccionan con HA para formar A^- y agua (derecha). En ambos casos, en primer lugar varía la relación $[HA]/[A^-]$, mientras que el pH varía muy poco. La **curva de disociación** (arriba) muestra que los sistemas amortiguadores son más efectivos cuando actúan con un pH que corresponde al pK_a del ácido. En este punto la curva tiene su mayor pendiente y de esta forma, con un determinado aumento Δc de $[H^+]$ o de $[OH^-]$, la variación del pH ΔpH es mínima. En otras palabras: la **capacidad amortiguadora** del sistema $\Delta c/\Delta pH$ es mayor alrededor del pK_a.

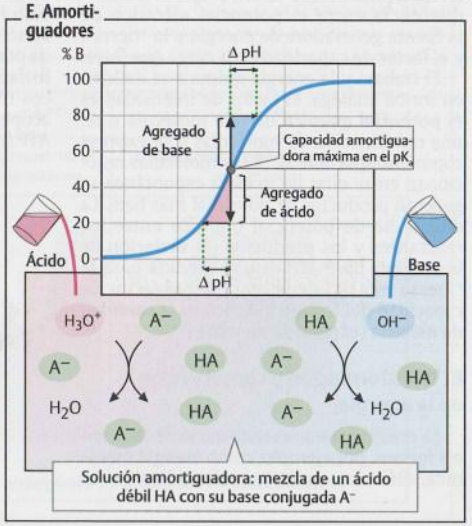


B. Pares ácido-base

Ácido	Base conjugada	K_a ($mol \cdot L^{-1}$)	pK_a
HCl	Cl^-	$9 \cdot 10^6$	−7
H_3PO_4	$H_2PO_4^-$	$7 \cdot 10^{-3}$	2,2
CH_3COOH	CH_3COO^-	$1{,}7 \cdot 10^{-5}$	4,8
H_2CO_3	HCO_3^-	$4{,}3 \cdot 10^{-7}$	6,4
$H_2PO_4^-$	HPO_4^{2-}	$6{,}3 \cdot 10^{-8}$	7,2
NH_4^+	NH_3	$5{,}6 \cdot 10^{-10}$	9,2
HCO_3^-	CO_3^{2-}	$5{,}6 \cdot 10^{-11}$	10,2
HPO_4^{2-}	PO_4^{3-}	$2{,}2 \cdot 10^{-13}$	12,7
H_2O	OH^-	$2{,}0 \cdot 10^{-16}$	15,7







Energética

Para la mejor comprensión de los procesos que participan en el almacenamiento y la transformación de la energía en las células vivas, conviene analizar primero sus fundamentos físicos.

A. Trabajo y energía

El trabajo y la energía son dos magnitudes relacionadas. La unidad de ambas es el **Joule** (J=1 N·m). La **caloría** (cal, 1 cal=4187 J) es una unidad antigua. La **energía** se define como la capacidad de un sistema de realizar un trabajo.

Un sistema realiza un trabajo cuando la materia se desplaza a lo largo de un gradiente de potencial. Esta definición puede entenderse mejor con el ejemplo del trabajo mecánico (**1**): La fuerza de gravedad provoca que la energía potencial (el **potencial** mecánico) de un cuerpo sea mayor cuanto más alejado esté del centro de la tierra. Por eso, entre un punto alto y un punto bajo existe una **diferencia de potencial ΔP**. En una catarata el agua espontáneamente sigue este gradiente de potencial y por eso puede realizar un trabajo, por ejemplo, mover un molino.

El trabajo o la energía se componen de dos magnitudes: un **factor de intensidad**, que es la medida de la diferencia potencial o la "fuerza motriz" del proceso (en este ejemplo es la diferencia de altura), y un **factor de capacidad**, que mide la cantidad de materia transportada (en este ejemplo la masa del agua). En el caso del trabajo eléctrico (**2**) el factor de intensidad es el voltaje, es decir, la diferencia entre el potencial eléctrico de la fuente generadora de energía y la "tierra", y el factor de capacidad es la carga que fluye.

El trabajo y la energía química se definen en forma análoga. El factor de intensidad es el **potencial químico** de una molécula o de una combinación de moléculas y se expresa como **entalpía libre G**. Si las moléculas reaccionan entre ellas de manera espontánea se generan productos de potencial más bajo. La diferencia de potencial químico entre los reactantes y los productos (la **variación de la entalpía libre ΔG**) es una medida para la "fuerza motriz" de la reacción. El factor de capacidad del trabajo químico es la **cantidad de materia** (expresada en mol).

B. Transformación y conservación de la energía

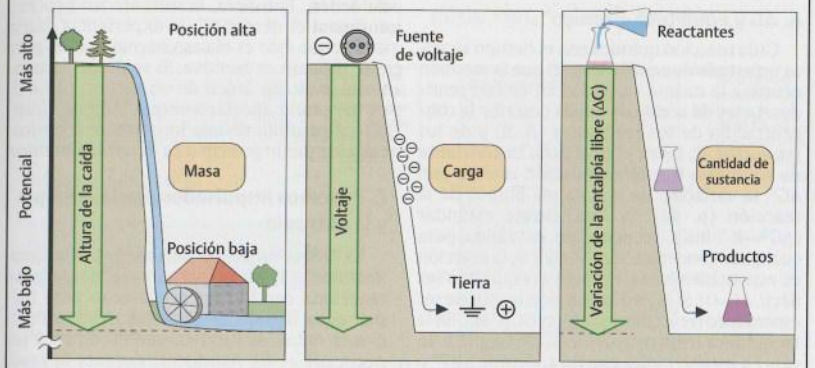
La energía puede manifestarse de diferentes formas, por ejemplo, como energía mecánica, eléctrica, química o de radiación. La energía no se puede crear ni destruir, pero es posible transformarla. Así por ejemplo en la **fotosíntesis** la energía lumínica es transformada en energía química. En forma inversa, en los órganos luminiscentes de diferentes animales se utiliza una reacción química para generar la luz. En el **músculo** (p. 340) la energía química es transformada en trabajo mecánico y calor, mientras que en la generación de **gradientes electroquímicos** (p. 108) se transforma energía química en energía eléctrica.

C. Energética y curso de los procesos

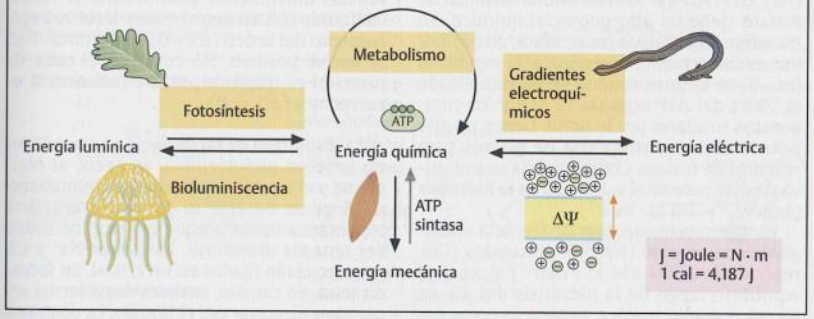
La experiencia cotidiana nos muestra que el agua nunca fluye de abajo hacia arriba en forma *espontánea*. El hecho de que un proceso ocurra o no en forma espontánea depende de si la diferencia de potencial $\Delta P=P_2-P_1$ entre el estado inicial y el final es positiva o negativa. Si P_2 es menor a P_1, ΔP va a ser negativo y el proceso ocurre espontáneamente y genera un trabajo. Los procesos de este tipo se denominan **exergónicos** (**1**). Si no existe diferencia de potencial el sistema se encuentra en **equilibrio** (**2**). En las reacciones **endergónicas** ΔP es positivo (**3**). Los procesos de este tipo *no* ocurren en forma espontánea.

Cuando se quiere forzar un proceso endergónico, es necesario emplear el principio de **acoplamiento de energía** (**4**). Si las masas M_1 y M_2 se unen por una cuerda, M_1 se mueve hacia arriba si bien esta parte del proceso es endergónica. En los procesos acoplados es determinante la *suma* de las dos diferencias de potencial $\Delta P_{ef}=\Delta P_1+\Delta P_2$. Si $\Delta P_{ef}<0$ el proceso tendrá lugar libremente. Una forma de almacenamiento de energía química utilizada por todos los seres vivos es el **adenosín trifosfato** (ATP, p. 104). Los procesos endergónicos frecuentemente son impulsados por el acoplamiento a la degradación exergónica de ATP (p. 106).

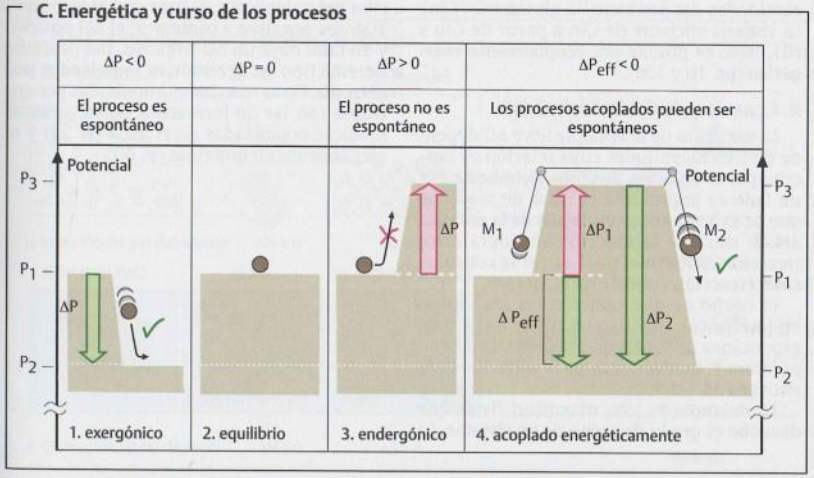
A. Trabajo y energía



B. Transformación y conservación de la energía



C. Energética y curso de los procesos



Termodinámica

A. ΔG y equilibrio químico

Cada reacción química con el tiempo alcanza un **estado de equilibrio** en el que la reacción ocurre a la misma velocidad en ambos sentidos. La **ley de acción de masas** describe la concentración de los reactantes (A, B) y de los productos (C, D) *en el equilibrio*. La **constante de equilibrio K** está en relación directa con ΔG^0, la variación de la entalpía libre G de la reacción (p. 16) en condiciones estándar ($\Delta G^0 = -R \cdot T \cdot \ln K$). La ecuación es válida para cualquier concentración. Si $\Delta G < 0$, la reacción es espontánea hasta alcanzar el equilibrio (es decir, $\Delta G = 0$). Si $\Delta G > 0$ la reacción no puede ser *espontánea* (reacción endergónica, p. 16). En la bioquímica frecuentemente ΔG se refiere a un pH=7 y esto se indica con un apóstrofe ($\Delta G^{0'}$ o $\Delta G'$).

Como ejemplos mostramos dos diferentes reacciones de transferencia de grupos (derecha). En el ATP (p. 104) el residuo terminal de fosfato tiene un alto potencial químico. Su transferencia al agua (reacción **a**, abajo) por eso es fuertemente **exergónica**. El equilibrio ($\Delta G = 0$) se alcanza cuando se ha hidrolizado el 99,5% del ATP original. El ATP y los compuestos similares por lo tanto, tienen un alto **potencial de transferencia de grupos** para residuos de fosfato. Como medida cuantitativa de este potencial vale el **ΔG de la hidrólisis** (aquí $\Delta G^{0'} = -32$ kJ · mol^{-1}).

En contraposición, la transferencia **endergónica** de amonio (NH_4^+) a glutamato (Glu, reacción **b**, $\Delta G^{0'} = +14$ kJ · mol^{-1}) alcanza el equilibrio luego de la hidrólisis del 4%, de forma que sólo pueden generarse pequeñas cantidades del producto, la glutamina (Gln). La síntesis eficiente de Gln a partir de Glu y NH_4^+ sólo es posible por **acoplamiento energético** (ps. 16 y 106).

B. Ecuación de Gibbs-Helmholtz

La variación de la entalpía libre ΔG depende de tres magnitudes cuya relación es descrita por la **ecuación de Gibbs-Helmholtz**. Por un lado es importante el calor de reacción, que se expresa como **variación de la entalpía ΔH**. Si durante la reacción se libera calor (reacción exotérmica), $\Delta H < 0$; si se consume calor (reacción endotérmica), $\Delta H > 0$.

El hecho de que también las reacciones endotérmicas puedan ocurrir en forma espontánea se debe a que, además de la **temperatura T**, también influye la **variación de la entropía ΔS**.

La **entropía** es una magnitud física que describe el **grado de orden de un sistema**. La entropía es mayor cuanto *menor* sea el grado de orden. Entonces, si durante un proceso aumenta el desorden –la experiencia diaria indica que éste es el caso normal– la ΔS para este proceso es positiva. Si se desea aumentar el grado de orden de un sistema ($\Delta S < 0$) es necesario aportar energía. Ambos enunciados resultan de una importante ley natural, el *segundo principio de la termodinámica*.

C. Procesos impulsados por la entalpía y la entropía

La **"reacción de gas detonante"** (*Knallgas-Reaktion*) (**1**) en la que el oxígeno gaseoso reacciona con hidrógeno gaseoso para formar agua líquida, al igual que muchas reacciones redox, es fuertemente exotérmica (es decir, $\Delta H << 0$). Asimismo, durante la reacción aumenta el grado de orden. Por un lado disminuye la cantidad de moléculas a 1/3, pero además a partir de las moléculas gaseosas con movimiento desordenado se forma un líquido con un mayor orden. Debido a este aumento del orden ($\Delta S < 0$), el término $-T \cdot \Delta S$ se vuelve positivo. Sin embargo, el calor de reacción es mayor y por eso la reacción es exergónica ($\Delta G << 0$).

La **disolución de sal de mesa en agua** (**2**) es un proceso endotérmico, es decir, el recipiente y el líquido disminuyen su temperatura. A pesar de ello, el proceso transcurre espontáneamente porque el grado de orden del sistema *disminuye*. Los iones Na^+ y Cl^- primero están fijados en un cristal. En forma disuelta, en cambio, se mueven en forma separada y aleatoria por el líquido. La disminución del orden ($\Delta S > 0$) hace que el término $-T \cdot \Delta S$ sea negativo y compense el ΔH positivo y en total haya un ΔG negativo. Los procesos de este tipo se denominan **impulsados por entropía**. Otras reacciones impulsadas por entropía son las de formación de estructuras lipídicas organizadas en el agua (p. 24) y el plegamiento de proteínas (p. 60).

A. ΔG y equilibrio químico

$A + B \rightleftharpoons C + D$ (b) $Glu + NH_4^+ \rightleftharpoons Gln + H_2O$

En el equilibrio químico vale:

Ley de acción de masas: $K = \frac{[C] \cdot [D]}{[A] \cdot [B]}$

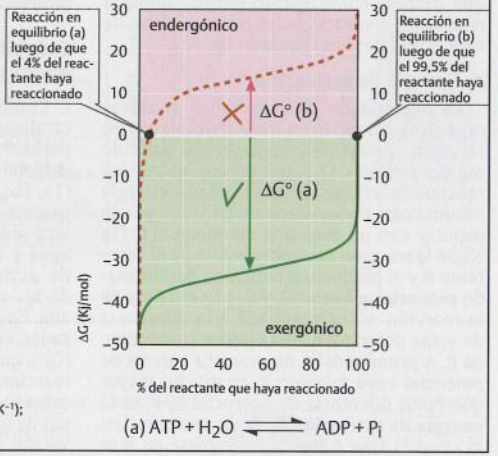
Relación entre K y ΔG^0 en condiciones estándar:

$$\Delta G^\circ = -R \cdot T \cdot \ln K$$

Para cualquier concentración de los reactantes:

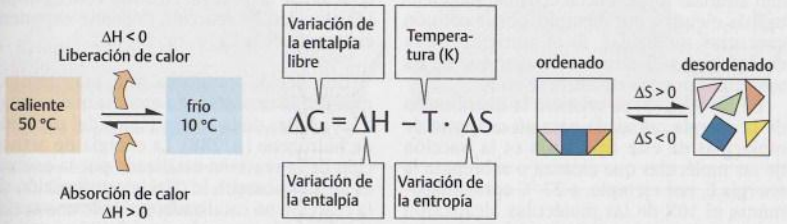
$$\Delta G = \Delta G^\circ + R \cdot T \cdot \ln \frac{[C] \cdot [D]}{[A] \cdot [B]}$$

R = constante universal de los gases (8,314 J·mol^{-1}·K^{-1});
T = temperatura absoluta (en K)

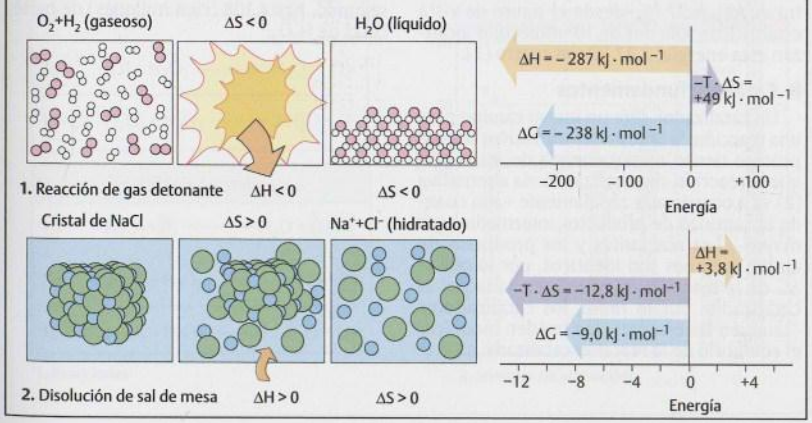


(a) $ATP + H_2O \rightleftharpoons ADP + P_i$

B. Ecuación de Gibbs-Helmholtz



C. Procesos impulsados por la entalpía y la entropía



Catálisis

Los catalizadores son sustancias que aceleran reacciones químicas sin modificarse en el proceso. En la célula son las **enzimas** las que actúan como catalizadores. Algunas reacciones son catalizadas por moléculas de RNA especiales, las *ribozimas* (p. 72).

A. Energía de activación

La mayoría de las reacciones químicas orgánicas transcurren muy lentamente en solución –independientemente del valor de ΔG que tengan–. La razón de esto es que los reactantes necesitan determinada energía mínima para poder reaccionar. Esto se puede explicar con un diagrama de energía (**1**) (se eligió la reacción más simple A → B). El reactante A y el producto B tienen un determinado **potencial químico** (G_r y G_p). La entalpía de la reacción ΔG corresponde a la diferencia de estos potenciales. Para poder convertirse en B, A primero debe superar una barrera de potencial cuyo máximo P_a es mucho mayor que P_r. La diferencia de potencial P_a-P_r es la **energía de activación E_a** de la reacción (en kJ · mol^{-1}). Que A pueda convertirse en B se debe a que algunas moléculas aisladas pueden alcanzar un potencial considerablemente más elevado, por ejemplo, por la colisión con otras moléculas. Si el aumento de la energía que se produce es mayor que E_a, las moléculas pueden convertirse en B.

En (**2**) y en (**3**) se muestra la distribución de la energía calculada para un conjunto de moléculas de este tipo. Δn/n es la fracción de las moléculas que alcanza o sobrepasa la energía E, por ejemplo, a 27 °C aproximadamente el 10% de las moléculas alcanzaron una energía mayor a 6 kJ · mol^{-1}. El trayecto de la función de la energía en valores de energía cercanos a los 50 kJ · mol^{-1} se muestra en (**3**). A 27 °C –desde el punto de vista estadístico– sólo dos de 10^9 moléculas alcanzan esta energía; a 37 °C son cuatro (**3**).

B. Catálisis: fundamentos

Un catalizador abre un nuevo camino para una reacción. Si los estados transitivos de este proceso tienen menor energía de activación que la reacción sin catalizar, la vía alternativa (**2**) va a ocurrir más rápidamente –aun cuando la cantidad de productos intermedios sea mayor–. Los reactantes y los productos de ambos caminos son idénticos, por lo que la ΔG de la reacción no es influenciada por el catalizador. Por lo tanto, los catalizadores –también las enzimas– *no* pueden modificar el equilibrio de la reacción catalizada.

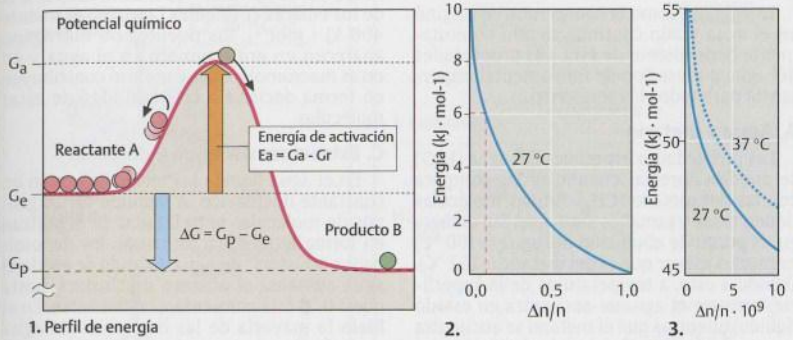
La afirmación "un catalizador reduce la energía de activación de una reacción", en un sentido estricto, es incorrecta, ya que en presencia del catalizador ocurre una *reacción completamente distinta* que en su ausencia.

C. Catálisis del H_2O_2 – degradación por medio de yoduro

Como ejemplo simple de una reacción catalizada tomamos la desprotonización del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) para formar oxígeno y agua. En la reacción no catalizada (1a, 1b) la molécula de H_2O_2 primero se degrada a H_2O y oxígeno atómico [O], que con otra molécula de H_2O_2 reacciona formando agua y oxígeno molecular (O_2). La energía de activación E_a de esta reacción es de 75 kJ · mol^{-1} y por lo tanto es relativamente alta. En presencia de **yoduro** (I^-) como catalizador, en lugar de [O] se produce hipoyoduro (OI^-), que con otra molécula de H_2O_2 también reacciona formando H_2O y O_2 (2a, 2b). En este proceso el ion I- es liberado y puede participar de una nueva reacción. La energía de activación baja de la reacción catalizada por yoduro (Ea = 56 kJ · mol^{-1}) resulta en una aceleración de la reacción en 2.100 veces, porque la velocidad de reacción depende exponencialmente de la Ea (v ~ e -Ea/R·T).

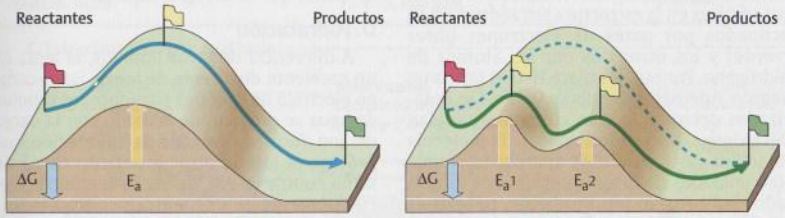
Una acción catalítica aún más intensa muestra la catalasa, una enzima que protege a las células de la acción tóxica del peróxido de hidrógeno (p. 288). La energía de activación de la reacción catalizada por la enzima es de 23 kJ · mol^{-1}, lo cual, a comparación de la reacción no catalizada, produce una aceleración de la reacción en 1,3·109 veces. La catalasa es una de las enzimas más eficientes. Una única molécula puede inactivar, por segundo, hasta 108 (cien millones) de moléculas de H_2O_2.

A. Energía de activación



1. Perfil de energía 2. 3.

B. Catálisis: fundamentos



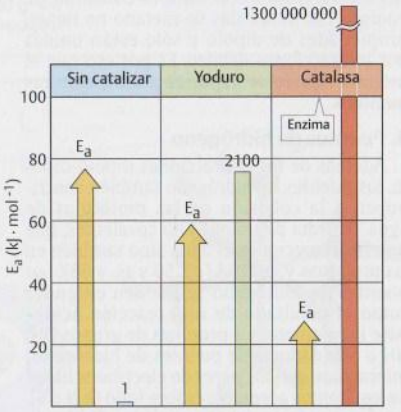
1. Perfil de energía en ausencia de catalizador
2. Perfil de energía en presencia de catalizador

C. Catálisis del H2O2 - degradación por medio de yoduro

Sin catalizar	
1a	$H_2O_2 \longrightarrow H_2O + [O]$
2a	$[O] + H_2O_2 \longrightarrow H_2O_2 + O_2$
1a+2a	$H_2O_2 + H_2O_2 \longrightarrow 2\,H_2O + O_2$

Catalizada por yoduro	
1b	$H_2O_2 + I^- \longrightarrow H_2O + O\text{–}I^-$
2b	$O\text{–}I^- + H_2O_2 \longrightarrow H_2O + O_2 + I^-$
1b+2b	$H_2O_2 + H_2O_2 \longrightarrow 2\,H_2O + O_2$

1. Reacciones



2. Energías de activación

El agua como disolvente

La vida, tal como la conocemos, se originó en el agua y aún continúa siendo absolutamente dependiente de ésta. Las propiedades del agua por eso son de fundamental importancia para todos los seres vivos.

A. Agua y metano

Las propiedades especiales del agua (H_2O) se pueden apreciar cuando se las compara con las del metano (CH_4). Ambas moléculas tienen masa y tamaños similares. Sin embargo, el punto de ebullición del agua (+100 °C) es mucho mayor que el del metano (-162 °C). Debido a esto, a temperaturas de la superficie terrestre el agua se encuentra en estado líquido, mientras que el metano se encuentra en estado gaseoso. El punto de ebullición elevado del agua se debe a un incremento de la entalpía de vaporización. Ésta se produce porque los electrones están distribuidos en forma desigual en la molécula de H_2O: dos de sus vértices en la estructura tetraédrica están ocupados por pares de electrones libres (verde) y los otros dos por los átomos de hidrógeno. Por eso, el enlace H-O-H forma un ángulo. Además, los enlaces O-H están polarizados debido a la gran electronegatividad del oxígeno. Uno de los lados de la molécula tiene una carga parcial de aproximadamente -0,4 unidades de carga, mientras que el otro lado está cargado positivamente. La separación espacial de la carga positiva y la negativa convierte a la molécula de agua en un **dipolo eléctrico**. Por eso, las moléculas de agua se atraen como pequeños imanes. Cuando el agua líquida se evapora se deben romper estas interacciones con un alto consumo de energía. Las moléculas de metano no tienen propiedades de dipolo y sólo están unidas por interacciones débiles. Es por eso que el metano líquido se vaporiza a temperaturas menores.

B. Puentes de hidrógeno

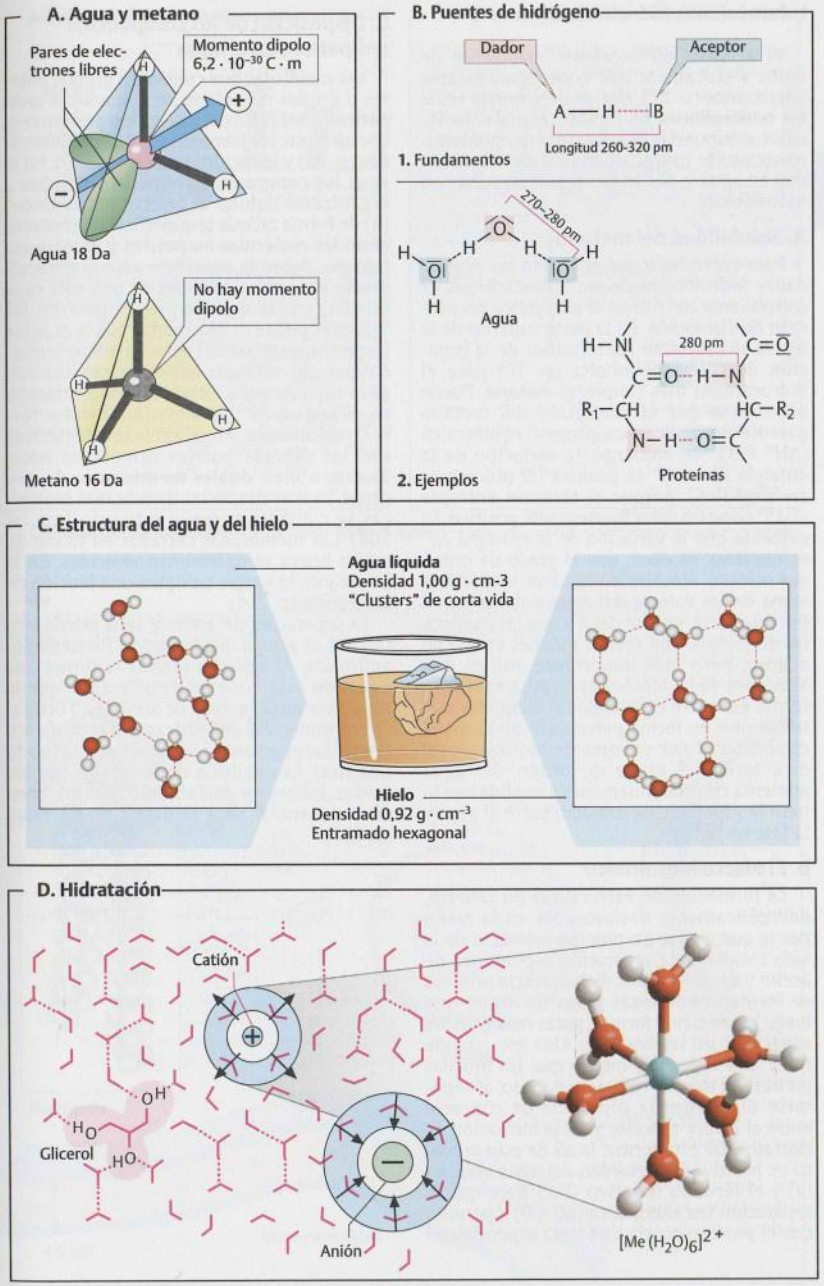
Además de las interacciones dipolo-dipolo, los puentes de hidrógeno también contribuyen a la cohesión de las moléculas de agua. Se trata de uniones no covalentes, que no sólo aparecen en el agua sino también en las proteínas y el DNA (ps. 56 y ss. y 68). Los puentes de hidrógeno se pueden entender como el resultado de una reacción ácido-base incompleta: los protones de grupos OH, NH o SH (dadores de puentes de hidrógeno) interactúan con los pares de electrones libres de los átomos aceptores (sobre todo O, N o S), sin desprenderse del átomo dador. Si bien la energía del enlace de los puentes de hidrógeno de 10-40 kJ · mol^{-1} es mucho menor a la de los enlaces covalentes (aproximadamente 400 kJ · mol^{-1}), los puentes de hidrógeno aparecen en gran número en el agua y en otras macromoléculas, y por eso contribuyen en forma decisiva a la estabilidad de estas moléculas.

C. Estructura del agua y del hielo

En el agua líquida las moléculas están en constante fluctuación. A menudo varios grupos de moléculas entrelazadas se organizan en forma tetraédrica formando los denominados "clusters" de agua. Cuando se enfría el agua aumenta el número de clusters, hasta que a 0 °C ésta comienza a cristalizarse. En el **hielo** la mayoría de las moléculas de agua están fijadas en una **red cristalina hexagonal** (derecha). Como la distancia entre las moléculas individuales es mayor en estado sólido que en estado líquido, la densidad del hielo es menor que la del agua líquida.

D. Hidratación

A diferencia de otros líquidos, el agua es un excelente **disolvente de iones**. En el campo eléctrico de cationes y aniones los dipolos de agua se ordenan de acuerdo con la carga del ion, forman una **capa de hidratación** que protege al ion de otros iones con carga de signo contrario. Así, los iones metálicos frecuentemente se encuentran como hexahidratos ($[Mg(H_2O)_6^{2+}]$, derecha). En la esfera de hidratación interna de estos iones, las moléculas de agua se encuentran prácticamente inmovilizadas y siguen al ion central. El agua tiene una elevada constante dieléctrica de 78, es decir que las fuerzas de atracción entre los iones son reducidas a 1/78 debido al disolvente. También los grupos cargados eléctricamente en las moléculas orgánicas (p. ej., grupos carboxilo, fosfato y amonio) están bien hidratados y contribuyen a la solubilidad en agua. Las moléculas neutrales con varios grupos hidroxilo como el glicerol (izquierda) o los azúcares también tienen buena solubilidad, ya que pueden formar puentes de hidrógeno con las moléculas de agua. Estas moléculas se denominan **hidrofílicas** (con afinidad por el agua).



Interacciones hidrofóbicas

El agua es un excelente disolvente de iones y sustancias que contengan enlaces polarizados (p. 22), que se denominan **polares** o **hidrofílicos**. En cambio, aquellas moléculas compuestas por estructuras predominantemente hidrocarbonadas se disuelven mal en agua y, por lo tanto, son no polares o hidrofóbicas.

A. Solubilidad del metano

Para entender a qué se deben las propiedades hidrofóbicas de los hidrocarburos es conveniente considerar la energética del proceso de disolución. En la parte superior de la figura se muestran los términos de la ecuación de Gibbs-Helmholtz (p. 18) para el hidrocarburo más simple, el **metano**. Puede observarse que la disolución del metano gaseoso en agua es un proceso exotérmico ($\Delta H° < 0$). Sin embargo, la variación de la entalpía libre $\Delta G°$ es positiva (el proceso es endergónico), porque el término entropía $-T\cdot\Delta S°$ tiene un valor fuertemente positivo. Es evidente que la variación de la entropía $\Delta S°$ es negativa, es decir, que el grado de orden del metano disuelto en agua es mayor a la suma de los valores del agua y del metano. Por una parte, esto se debe a que las moléculas de metano son menos móviles en medio acuoso, pero más importante aún es que alrededor de las moléculas no polares el agua forma estructuras reticuladas llamadas **clatratos** que, en forma parecida al hielo, están estabilizadas por puentes de hidrógeno. De esta forma el grado de orden del agua aumenta considerablemente a medida que lo hace la superficie de contacto entre el agua y la fase no polar.

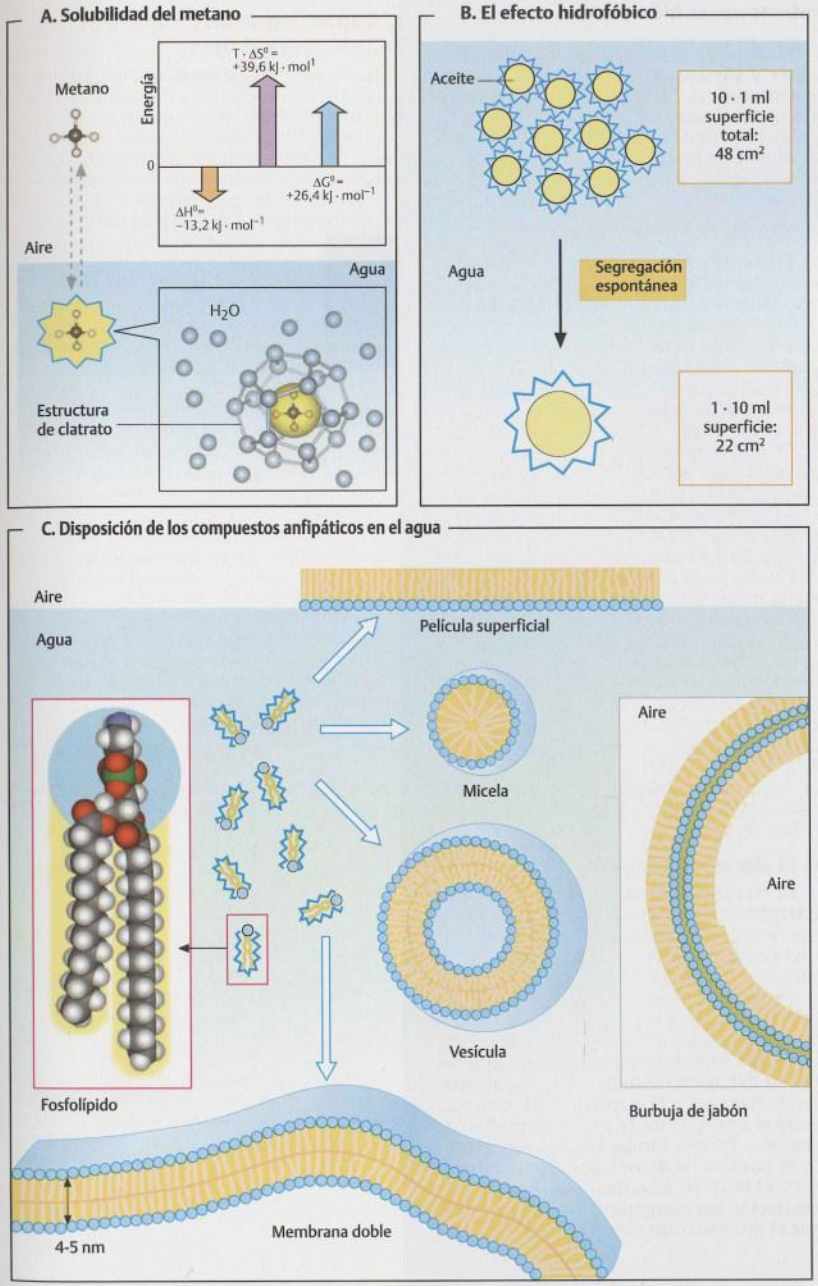
B. El efecto hidrofóbico

La formación de estructuras de clatrato, energéticamente desfavorable, es la razón por la que ocurre un proceso conocido de la vida cotidiana, la separación espontánea de aceite y agua. Al agitar dicha mezcla primero se forman numerosas gotas de aceite que luego se asocian y forman gotas más grandes separando así las dos fases. Una gota grande tiene una superficie menor que las muchas gotitas del mismo volumen. Por eso, al separarse disminuye la superficie de contacto entre el agua y el aceite y así la formación de clatratos. De esta forma, la ΔS de este proceso es positiva (el desorden del agua aumenta) y el término negativo $-T\cdot\Delta S$ hace que la separación sea exergónica ($\Delta G < 0$) y permite que el proceso ocurra en forma espontánea.

C. Disposición de los compuestos anfipáticos en el agua

Las moléculas que contienen grupos polares y grupos no polares se denominan **anfipáticos** o anfifílicos. A este grupo pertenecen, por ejemplo, los jabones (p. 38), los fosfolípidos (p. 40) y los ácidos biliares (p. 320). En el agua los compuestos anfipáticos tienden a organizarse debido al "efecto hidrofóbico" (**B**) de forma tal que la superficie de contacto entre las moléculas no polares y el agua sea mínima. Sobre la superficie acuosa generalmente se forman **películas** de una sola capa (arriba) en las que los grupos polares, las "cabezas polares", se orientan hacia el agua. Las burbujas de jabón (derecha) están formadas por dos películas que encierran una delgada capa de agua. Según su concentración, en el agua los compuestos anfipáticos forman **micelas**, es decir agregados esféricos con las cabezas polares orientadas hacia afuera, o bien **dobles membranas**, de dos capas. La mayoría de las membranas biológicas se construyen según este principio (p. 208). Las membranas cerradas en forma de esfera hueca se denominan **vesículas**. En la célula y en la sangre cumplen una función de transporte (p. 214).

La separación de aceite y agua puede evitarse si se agrega una sustancia fuertemente anfipática. Al agitar la mezcla se forma una **emulsión** más o menos estable en la que la superficie de las gotitas de aceite está ocupada por moléculas anfipáticas que le confieren propiedades polares a la parte externa (no se muestra). La emulsión de las grasas por los ácidos biliares y fosfolípidos es una condición esencial para la digestión de éstas (p. 272).



Azúcares

Química de los azúcares

Los **hidratos de carbono** constituyen un grupo de compuestos naturales con enlaces carbonilo (aldehído o cetona) que además tienen varios grupos hidroxilo. Entre ellos se encuentran los azúcares simples **(monosacáridos)** y sus polímeros, los **disacáridos** y los **polisacáridos**.

A. Monosacáridos: estructura

El monosacárido natural más importante, la **D-glucosa,** es un aldehído alifático con seis átomos de carbono de los cuales cinco contienen un grupo hidroxilo (**1**). Como los átomos de carbono (C) 2 a 5 son centros quirales (p. 4), además de la D-glucosa hay otros quince isómeros *aldohexosa*; de éstos, sólo algunos son de interés en la naturaleza (p. 30). La mayor parte de los monosacáridos naturales tienen la misma configuración que el D-gliceraldehído en el C-5 y por lo tanto pertenecen a la **serie D**.

En las soluciones neutras menos del 0,1% de las moléculas tienen la forma lineal representada en (**1**), porque debido a una reacción intramolecular de los grupos OH del azúcar se agregan al grupo aldehído de la *misma* molécula (**2**). Así se forma un **hemiacetal** cíclico (p. 6). En las aldohexosas reaccionan principalmente los grupos hidroxilo del C-5 y se forma un grupo pirano con 6 eslabones, por lo cual los azúcares que contienen este anillo se llaman **piranosas.** Por otro lado, si reaccionan los grupos OH unidos al C-4 se obtiene un **anillo furano** con cinco eslabones.

Para mostrar a los monosacáridos en su forma cíclica generalmente se utiliza la **representación de Haworth** (**2**), en la cual el anillo se observa en perspectiva. Según esta configuración, los sustituyentes del carbono quiral se localizan por arriba o por abajo del plano del anillo y los grupos OH, que en la proyección de Fischer (**1**) están situados a la *derecha*, en la representación de Haworth se escriben por *debajo* del anillo; del mismo modo, los grupos situados a la *izquierda* de la cadena se localizan *por encima* del plano del anillo.

El anillo de pirano no es plano, sino que por lo general adopta la llamada *forma de silla*. En **3** se representan dos de las conformaciones más frecuentes de la D-glucopiranosa. En la conformación $^1C_4$ (abajo) la mayor parte de los grupos OH se localizan en forma perpendicular al plano (**axiales** o en **posición a**) como en la representación de Haworth, mientras que en la conformación algo más estable $^4C_1$ (arriba) los grupos OH se ubican en el plano **ecuatorial** o en **posición e.**

B. Reacciones de los monosacáridos

Los azúcares (monosacáridos) se encuentran en muchas formas derivadas en el metabolismo. Aquí tomamos como ejemplo la **D-glucosa** para analizar algunas reacciones de transformación importantes.

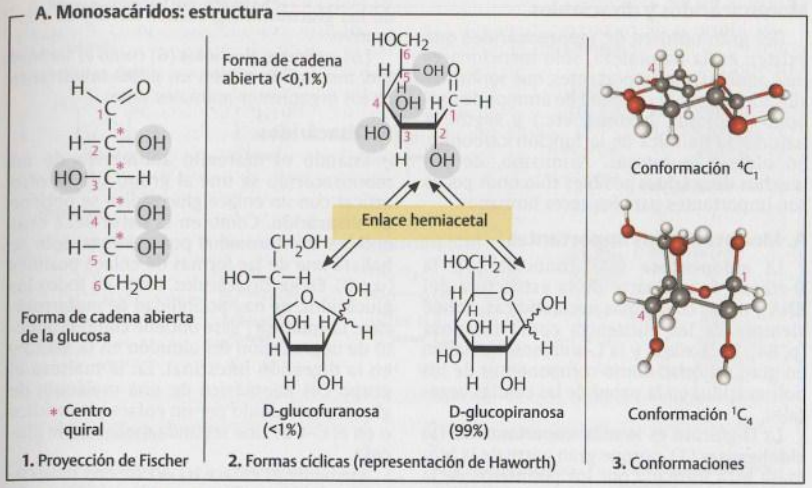
1. Mutarrotación. Las aldosas cíclicas (**A**) difieren de las formas en cadena abierta en que tienen un centro quiral en el C-1. Las formas isoméricas correspondientes se denominan **anómeros.** En los anómeros β (centro, a la izquierda) tanto el grupo OH del C-1 (el grupo anomérico OH) como el CH_2OH del C-6 están *en el mismo lado* del anillo; en los anómeros α (a la derecha) dichos grupos se ubican en lados distintos. La reacción por la cual los anómeros se convierten uno en el otro se conoce con el nombre de *mutarrotación*.

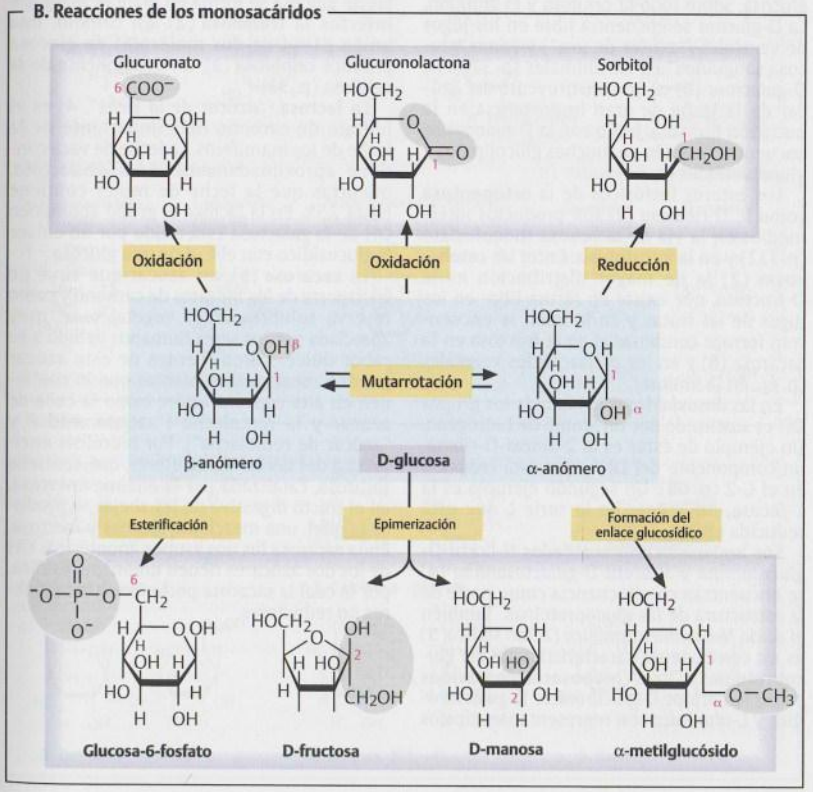
2. Oxidación y reducción. La reducción del centro anomérico en el C-1 de la glucosa produce un azúcar-alcohol, el *sorbitol*. Por medio de la oxidación del grupo aldehído en C-1 se obtiene el éster intramolecular (lactona) del *ácido glucónico*. Si se oxida el C-6 de la glucosa se obtiene el *ácido glucurónico* que es muy polar. Éste desempeña un papel importante en las biotransformaciones que tienen lugar en el hígado (p. 322).

3. Formación de glucósidos. Cuando el grupo anomérico de OH de un azúcar reacciona con un alcohol se obtiene un *O-glucósido* (en el ejemplo, el α-metilglucósido), con desprendimiento de agua. El enlace glucosídico no es una unión éter habitual porque el grupo OH del C-1 tiene carácter de hemiacetal. Los oligosacáridos y los polisacáridos también tienen enlaces *O*-glucosídicos. La reacción de los grupos anoméricos OH con un grupo NH_2 o NH produce un *N-glucósido* (no se muestra; p. 64).

4. Epimerización. En solución levemente alcalina y mediante un producto intermedio endiol (que no se muestra), la D-glucosa se encuentra en equilibrio con la D-*fructosa* y la D-*manosa*. La glucosa y la manosa se diferencian sólo por la configuración en el C-2. Estos pares de azúcares se llaman *epímeros* y su conversión tiene lugar por *epimerización*.

5. Esterificación. Los grupos hidroxilo de los monosacáridos pueden formar *ésteres* cuando reaccionan con los ácidos. En el metabolismo son importantes sobre todo los ésteres del ácido fosfórico, como la *glucosa-6-fosfato* y la *glucosa-1-fosfato* (p. 130).





Monosacáridos y disacáridos

Del gran número de **monosacáridos** que existen en la naturaleza, sólo mencionaremos aquí los más importantes, que serán clasificados según la cantidad de átomos de carbono (*pentosas*, *hexosas*, etc.) y según la naturaleza química de la función carbonilo, en *aldosas* y *cetosas*. Asimismo, de los muchos **disacáridos** posibles sólo unos pocos son importantes para los seres humanos.

A. Monosacáridos importantes

La **aldopentosa** más conocida (**1**), la *D-ribosa*, forma parte de la estructura del RNA y de las coenzimas nucleotídicas, donde siempre se las encuentra como furanosa (p. 64). La D-*xilosa* y la L-*arabinosa* se hallan en gran cantidad como componentes de los polisacáridos en la pared de las células vegetales.

La D-*glucosa* es la más importante de las **aldohexosas** (**1**), porque gran parte de la biomasa está formada por los polímeros de la glucosa, sobre todo la celulosa y el almidón. La D-*glucosa* se encuentra libre en los jugos de vegetales ("azúcar de uva") y como "glucosa sanguínea" en los animales (p. 372). La D-*galactosa* (**B**) es un constituyente del azúcar de la leche de gran importancia en la nutrición humana. Junto con la D-*manosa* se encuentra también en muchos glucolípidos y glucoproteínas (p. 34).

Los ésteres fosfóricos de la **cetopentosa** como la D-*ribulosa* (**2**) son productos intermedios en la vía de la hexosa monofosfato (p. 132) y en la fotosíntesis. Entre las **cetohexosas** (**2**) la de mayor distribución es la D-*fructosa*, que existe en forma libre en los jugos de las frutas y en la miel; se encuentran formas combinadas de la fructosa en la sacarosa (**B**) y en los polisacáridos vegetales (p. ej., en la inulina).

En las **desoxialdosas** (**3**) uno de los grupos OH es sustituido por un átomo de hidrógeno. Un ejemplo de éstas es la 2-*desoxi*-D-*ribosa*, un componente del DNA, que está reducido en el C-2 (p. 68). Un segundo ejemplo es la L-*fucosa*, un azúcar de la serie L que está reducida en el C-6.

Los **aminoazúcares acetilados** *N-acetil*-D-*glucosamina* y *N-acetil*-D-*galactosamina* (**4**) se encuentran con frecuencia como parte de la estructura de las glucoproteínas. También el *ácido N-acetilneuramínico* (ácido siálico, **5**) es un componente característico de las glucoproteínas. Otros **monosacáridos ácidos** como los *ácidos* D-*glucurónico*, D-*galacturónico* y L-*idurónico* son representantes típicos de los glucosaminoglucanos del tejido conjuntivo.

Los **azúcares alcoholes** (**6**) como el *sorbitol* y el *manitol* no tienen un papel importante en los organismos animales sanos.

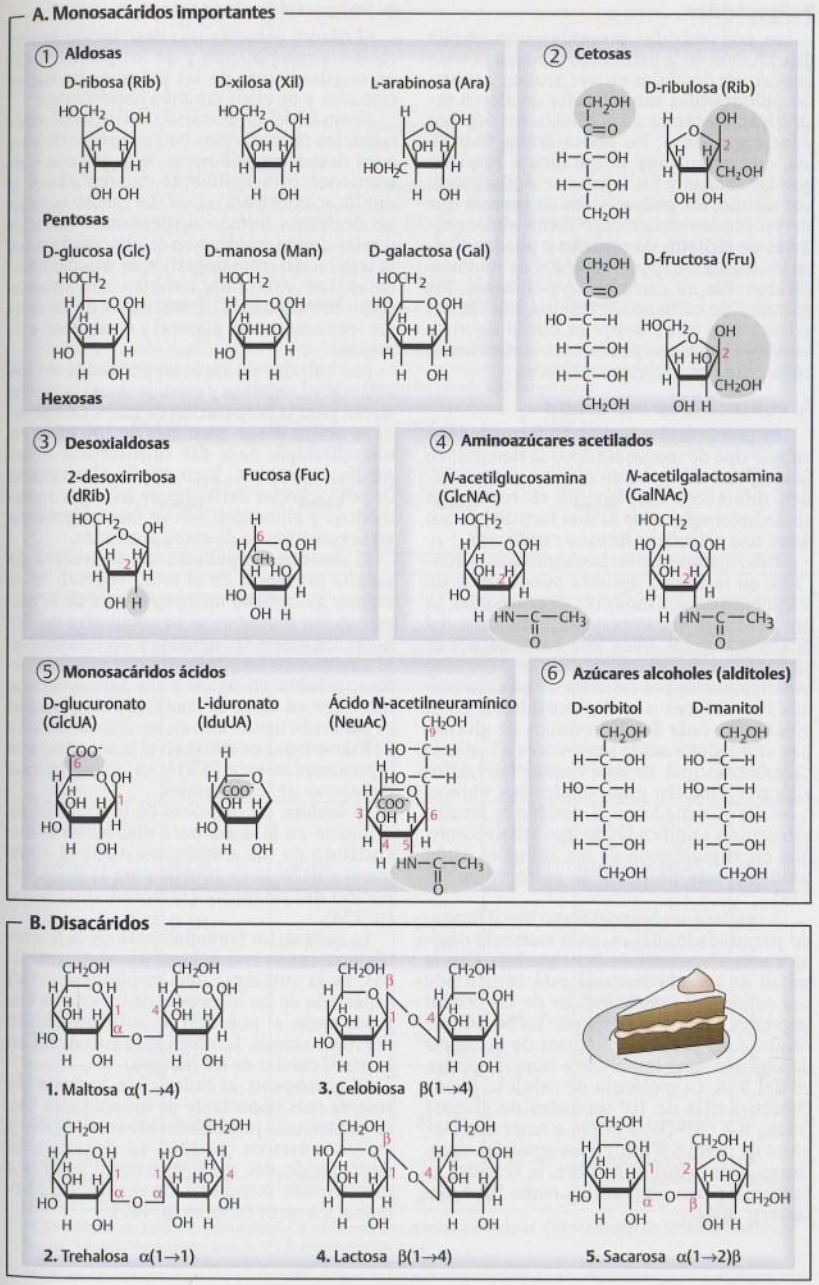
B. Disacáridos

Cuando el hidroxilo anomérico de un monosacárido se une al grupo OH de otro azúcar con un enlace glucosídico se obtiene un **disacárido**. Como en la naturaleza esos enlaces son formados por enzimas, sólo se hallará *una* de las formas de enlace posibles (α o β). En los disacáridos, como en todos los glucósidos, no hay posibilidad de *mutarrotación*. La **maltosa** (**1**) se obtiene como producto de degradación del almidón en la malta y en la digestión intestinal. En la maltosa el grupo OH anomérico de una molécula de glucosa está unido por un enlace glucosídico α en el C-4 de una segunda molécula de glucosa.

Mediante el enlace α1→1 de dos moléculas de glucosa se forma en plantas, hongos e insectos la **trehalosa** (**2**). En cambio, una unión β1→4 de dos moléculas de glucosa produce **celobiosa** (**3**), un componente de la celulosa (p. 32).

La **lactosa** (*"azúcar de la leche"*, **4**) es el hidrato de carbono más importante de la leche de los mamíferos. La leche de vaca contiene aproximadamente 4,5% de lactosa, mientras que la leche de mujer contiene hasta 7,5%. En la lactosa el grupo anomérico OH de la galactosa está unido por un enlace β-glucosídico con el C-4 de una glucosa.

La **sacarosa** (**5**), un azúcar que sirve de transporte de los hidratos de carbono y como reserva soluble en los vegetales, es muy apreciada por los seres humanos debido a su sabor dulce. Como fuentes de este azúcar pueden mencionarse plantas que lo contienen en alta concentración, como la caña de azúcar y la remolacha ("azúcar crudo" y "azúcar de remolacha"). Por hidrólisis enzimática del néctar de las flores, que contiene sacarosa, catalizada por la enzima *invertasa*, en el tracto digestivo de las abejas se produce la **miel**, una mezcla de glucosa y fructosa. En la sacarosa los dos grupos anoméricos OH de los dos azúcares tienen unión glucosídica, por lo cual la sacarosa pertenece a los azúcares no reductores.



Polisacáridos

Los polisacáridos presentan una amplia distribución en la naturaleza y por su *función* pueden ser divididos en tres grupos, a saber: los **polisacáridos estructurales** confieren estabilidad mecánica a las células, los órganos y los organismos; los **polisacáridos hidrófilos**, que están muy hidratados e impiden que las células y los tejidos se deshidraten; por último, los **polisacáridos de reserva** que sirven fundamentalmente como almacenadores de hidratos de carbono y pueden liberarlos según los requerimientos de monosacáridos. Por su carácter de polímeros, los hidratos de carbono de reserva son menos activos que otros desde el punto de vista osmótico y por eso pueden ser almacenados en la célula en grandes cantidades.

A. Polisacáridos: estructura

Los polisacáridos que están formados por *un solo* tipo de monosacáridos se denominan **homoglucanos**, en tanto que los que contienen diferentes monómeros se reconocen como **heteroglucanos** Ambas formas pueden tener una estructura lineal o ramificada.

Como ejemplo de un homoglucano ramificado, en la página opuesta puede verse un fragmento de una molécula de **glucógeno**. La amilopectina, el componente ramificado del almidón vegetal, tiene una estructura muy similar. Ambas moléculas están formadas principalmente por residuos de glucosa unidos con enlaces α1→4 glucosídicos. En el glucógeno, cada 8 a 10 residuos de glucosa hay una cadena unida por enlaces α1→6 a la cadena principal. En esta cadena lateral, los azúcares también están unidos por enlaces 1→4. De este modo, en el almidón se forman estructuras ramificadas de tipo arborescente, que en el glucógeno de los animales están unidas a una proteína, la *glucogenina* (p. 136).

La **celulosa**, un homoglucano lineal formado por unidades β1→4, es *la sustancia orgánica más abundante en la naturaleza.* Casi la mitad de toda la biomasa está constituida por celulosa. La *pared celular* de las células vegetales está compuesta por un 50-60% de celulosa. La porción celulósica de las fibras de algodón, una importante materia prima, es del 98%. La molécula de celulosa puede contener más de 10^4 unidades de glucosa (masa 1-2 · 10^6 Da) y llegan a tener una longitud de hasta 6-8 µm. En los animales superiores, entre ellos el hombre, la celulosa es indigerible pero importante como **fibra dietaria** (p. 266).

B. Polisacáridos importantes

El cuadro presenta una descripción general de la composición y de los patrones de entrecruzamiento de los glucanos ya mencionados y de otros también importantes.

Además del polisacárido estructural **mureína**, los polisacáridos bacterianos incluyen a los **dextranos**, polímeros de la glucosa que contienen principalmente enlaces α1→6 y ramificaciones para α1→3. En medio acuoso los dextranos forman suspensiones viscosas o geles que se emplean en el laboratorio para la separación cromatográfica de macromoléculas. Los dextranos también son usados como componentes de sustitutos de la sangre (expansores del plasma) y en algunos alimentos.

Los hidratos de carbono derivados de las algas (p. ej., **agarosa** y **carrageninas**) también sirven para la preparación de geles. La agarosa se utiliza desde hace más de 100 años en microbiología para dar consistencia a los medios de cultivo ("agar-agar"). El agregado de polisacáridos derivados de las algas a cosméticos y alimentos influye favorablemente en la consistencia de estos productos.

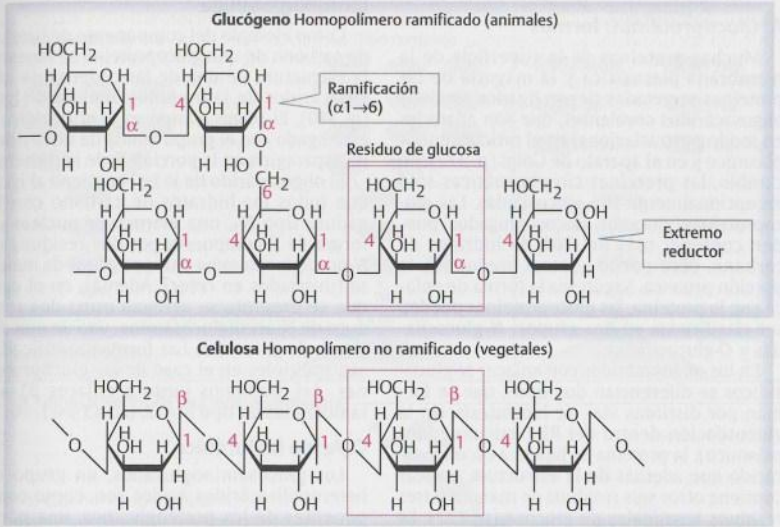
El **almidón**, un polisacárido de reserva de amplia presencia en el reino vegetal, es el *hidrato de carbono más importante de la alimentación humana*; se lo encuentra en las hojas, los frutos, las semillas y los tubérculos. El almidón de las plantas puede ser de amilosa, soluble en agua, y de amilopectina, insoluble en agua. El contenido de almidón es particularmente alto en los cereales (hasta 75% de la masa en seco), en el tubérculo papa (aproximadamente 65%) y en otros órganos de reserva de los vegetales.

La **inulina**, un polímero de la fructosa, es utilizada en la dieta para diabéticos como sustituto de los almidones. Además sirve como sustancia de prueba para la determinación del *clearance* (aclaramiento) renal (p. 334).

La **quitina**, un homopolímero de la **N**-acetilglucosamina con enlaces β1→4 glucosídicos, es la sustancia más importante en el caparazón de los insectos y de los crustáceos y por ende, el polisacárido más abundante del reino animal. También se la encuentra en la pared celular de los hongos.

El **glucógeno**, el hidrato de carbono de reserva más importante de los animales (**A**), es almacenado principalmente en el hígado y en los músculos (p. 136). La síntesis y la degradación del glucógeno están sujetas a mecanismos complejos de regulación hormonal y a otros factores (p. 140).

A. Polisacáridos: estructura



B. Polisacáridos importantes

Polisacárido	Monosacáridos 1	Monosacáridos 2	Enlaces	Ramificaciones	Localización	Función
Bacterias						
Mureína	D-GlcNAc	D-MurNAc[1]	β1→4	–	Pared celular	CE
Dextrano	D-Glc	–	α1→6	α1→3	Mucílagos	CFA
Vegetales						
Agarosa	D-Gal	L-aGal[2]	β1→4	α1→3	Algas rojas (agar)	CFA
Carragenina	D-Gal	–	β1→3	α1→4	Algas rojas	CFA
Celulosa	D-Glc	–	β1→4	–	Pared celular	CE
Xiloglucano	D-Glc	D-Xil (D-Gal, L-Fuc)	β1→4	β1→6 (β1→2)	Pared celular (Hemicelulosa)	CE
Arabinano	L-Ara	–	α1→5	α1→3	Pared celular (pectina)	
Amilosa	D-Glc	–	α1→4	–	Amiloplastos	CR
Amilopectina	D-Glc	–	α1→4	α1→6	Amiloplastos	CR
Inulina	D-Fru		β2→1	–	Células de almacenamiento	CR
Animales						
Quitina	D-GlcNAc	–	β1→4		Insectos, cangrejos (crustáceos)	CE
Glucógeno	D-Glc	–	α1→4	α1→6	Hígado, músculos	CR
Ácido hialurónico	D-GlcUA	D-GlcNAc	β1→4 β1→3	–	Tejido conjuntivo	CE, CFA

CE = hidrato de carbono estructural, CR = hidrato de carbono de reserva, CFA = hidrato de carbono fijador de agua. [1]Ácido *N*-acetilmurámico, [2]3,6-anhidro-galactosa

Glucoproteínas y glucosaminoglucanos

A. Glucoproteínas: formas

Muchas proteínas de la superficie de la membrana plasmática y la mayoría de las proteínas secretadas tienen ligados residuos oligosacáridos covalentes, que son añadidos en modo postraslacional en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi (p. 222). En cambio, las proteínas citoplasmáticas sólo excepcionalmente son glucosiladas. Las **glucoproteínas** (glucanos, glucoconjugados) pueden contener más del 70% de hidratos de carbono, pero por lo general predomina la porción proteica. Según sea la forma de enlace con la proteína, las glucoproteínas pueden ser clasificadas en dos grupos: *N*-glucosiladas y *O*-glucosiladas.

En los oligosacáridos con enlaces *N*-glucosídicos se diferencian dos tipos, que se forman por distintas vías de biosíntesis: en la glucosilación dentro del RE (retículo endoplásmico), la proteína es ligada a un oligosacárido que además de la estructura nuclear contiene otros seis residuos de manosa y tres residuos terminales de glucosa (p. 222). La forma más simple de oligosacáridos (**tipo rico en manosa**) se forma cuando del producto primario sólo se separa el residuo de glucosa y no se añade ningún residuo nuevo. En otros casos también son separados los residuos de manosa situados fuera de la estructura nuclear y son reemplazados por otros azúcares. En esta forma se obtienen oligosacáridos como los que se muestran (**tipo complejo**). Las glucoproteínas de tipo complejo suelen contener en el extremo externo de la estructura residuos de ácido *N*-acetilneuramínico, que le confieren a los componentes oligosacáridos una carga negativa.

Algunas glucoproteínas de la superficie externa de las células y las proteínas grandes secretadas contienen en lugar de enlaces *N*-glucosídicos para residuos de asparagina, enlaces ***O*-glucosídicos** entre la porción hidrato de carbono y el residuo de serina o de treonina de la proteína. Este enlace es menos frecuente que el *N*-glucosídico. Por ejemplo, se lo halla en las mucinas (p. 268), formadas en un 50-80% por hidratos de carbono, o también en la zona próxima a la membrana de los receptores de LDL (p. 284). También los residuos disacáridos del colágeno (p. 350) están ligados por enlaces *O*-glucosídicos con residuos de hidroxilisina.

B. Oligosacáridos de una inmunoglobulina

Como ejemplo del componente de hidrato de carbono de una glucoproteína se muestra la estructura de una de las cadenas de oligosacáridos de la inmunoglobulina G (IgG) (p. 310). El oligosacárido es *N-glucosídico* y está ligado con el grupo amida de un residuo de asparagina en la porción F_c de la proteína.

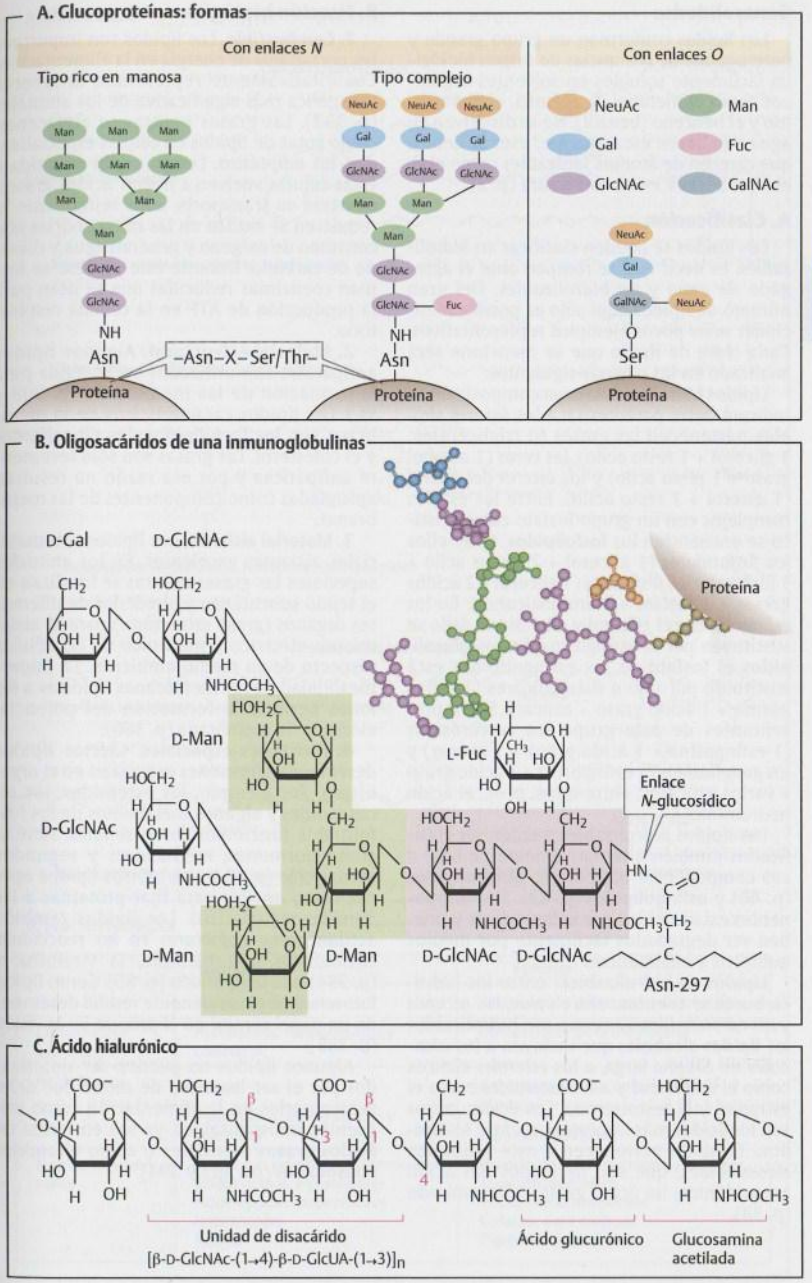
El oligosacárido de la IgG contiene al igual que todos los hidratos de carbono con ligadura tipo *N*-, una **estructura nuclear** en forma de T compuesta por dos residuos de *N-acetilglucosamina* y tres residuos de *manosa* (ilustrados en color). Además, en el caso que se presenta se agregan otros dos residuos de *N*-acetilglucosamina, uno de *mucosa* y uno de *galactosa*. Las formas ramificadas son múltiples en el caso de las glucoproteínas. Así, hallamos junto a enlaces β1→4, también los de tipo β1→2, α1→3 y α1→6.

C. Ácido hialurónico

Los glucosaminoglucanos, un grupo de heteropolisacáridos ácidos son, como componentes de los proteoglicanos, una parte importante de la matriz extracelular (p. 352).

Los **glucosaminoglucanos** tienen como componentes característicos *azúcares aminados* y *ácido glucurónico* o *ácido idurónico* (p. 30). Además, la mayor parte de los polisacáridos de este grupo están esterificados en diferente medida con ácido sulfúrico, lo que refuerza aún más su carácter ácido. Los aminoglucanos se encuentran en forma libre o como componentes de proteoglicanos, distribuidos por todo el organismo.

El **ácido hialurónico**, un glucosaminoglucano de estructura relativamente sencilla y no esterificado está formado por unidades de disacáridos, en las cuales la *N-acetilglucosamina* y el *ácido glucurónico* están ligados por enlaces β1→4 y β1→3. Mediante el inusual enlace β1→3 las moléculas de ácido hialurónico, que pueden contener varios miles de residuos monosacáridos, están enrolladas en forma helicoidal. Tres unidades de disacáridos conforman una vuelta del hélix. Los grupos hidrófilos de carboxilato orientados hacia fuera del residuo de ácido glucurónico tienen capacidad para ligar iones Ca^{2+}. La fuerte capacidad de **hidratación** de estos grupos permite que el ácido hialurónico y otros glucosaminoglucanos fijen agua hasta 10.000 veces su propio volumen, formando un gel. Ejemplo de esta función es la que cumple el ácido hialurónico en el *cuerpo vítreo* del ojo, que contiene aproximadamente 1% de ácido hialurónico y 98% de agua.



Generalidades

Los **lípidos** conforman un grupo grande y heterogéneo de sustancias de origen biológico fácilmente solubles en solventes orgánicos como el metanol, la acetona, el cloroformo y el benceno (benzol). No se disuelven en agua o lo hacen escasamente; esto se debe a que carecen de átomos ionizables como el O, el N, el S o el P en su estructura (p. 2).

A. Clasificación

Los lípidos se pueden clasificar en *hidrolizables*, es decir que se rompen ante el agregado de agua y *no hidrolizables*. Del gran número de lípidos aquí sólo es posible mencionar unos pocos ejemplos representativos. Cada clase de lípido que se mencione será analizado en las páginas siguientes.

Lípidos hidrolizables (cuya composición se indicará entre paréntesis): a los **ésteres simples** pertenecen las *grasas* (o triglicéroles: 1 glicerol + 1 resto acilo), las *ceras* (1 alcohol graso + 1 resto acilo) y los *ésteres del esterol* (1 esterol + 1 resto acilo). Entre los ésteres complejos con un grupo fosfato característico se encuentran los **fosfolípidos**, entre ellos los *fosfatidatos* (1 glicerol + 2 restos acilo + 1 fosfato) y los *fosfátidos* (1 glicerol + 2 ácidos grasos + 1 fosfato + 1 aminoalcohol). En los *esfingolípidos* el glicerol y un residuo acilo se sustituyen por la esfingosina. En los **glucolípidos** el fosfato de los esfingolípidos está sustituido por uno o más azúcares (1 esfingosina + 1 ácido graso + azúcar). Son representantes de este grupo los *cerebrósidos* (1 esfingosina + 1 ácido graso + 1 azúcar) y los *gangliósidos* (1 esfingosina + 1 ácido graso + varios azúcares; entre otros, p. ej., el ácido neuramínico).

Los lípidos hidrolizables pueden ser clasificados también alternativamente en base a sus componentes básicos en: **glicerolípidos** (p. 40) y **esfingolípidos** (p. 42). Sus componentes están unidos por enlaces éster y pueden ser degradados fácilmente por medios químicos y enzimáticos.

Lípidos no hidrolizables: entre los **hidrocarburos** se cuentan, entre otros, los *alcanos* y los *carotenoides*. Tampoco son hidrolizables los **lípidos alcoholes** que incluyen a los *alcanoles* de cadena larga, a los *esteroles* cíclicos como el colesterol y a los *esteroides* como el estradiol y la testosterona. Los *ácidos grasos* son los **ácidos** más importantes entre los lípidos. También pertenecen a este grupo los *eicosanoides*, que son derivados del ácido araquidónico, un ácido graso poliinsaturado (p. 38).

B. Función biológica

1. Combustible. Los lípidos son importantes portadores de energía en la alimentación. Cuantitativamente representan la reserva energética más significativa de los animales (p. 332). Las grasas neutras se almacenan como gotas de lípidos en células especializadas, los *adipocitos*. Luego, según necesidad, estas células vuelven a liberar ácidos grasos, que tras su transporte a los tejidos que lo requieren se oxidan en las mitocondrias con consumo de oxígeno y generan agua y dióxido de carbono. Durante este proceso se forman coenzimas reducidas que se usan para la producción de ATP en la cadena respiratoria.

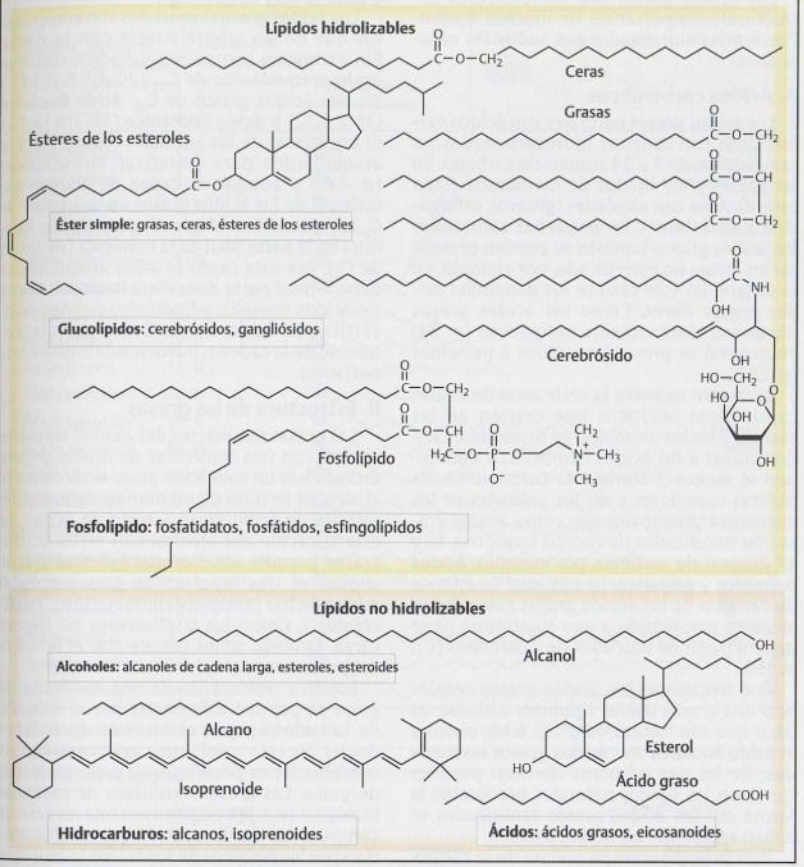
2. Material estructural. Algunos lípidos anfipáticos son utilizados en la célula para la formación de las membranas (p. 208 y ss.). Los lípidos característicos de la membrana son los fosfolípidos, los glucolípidos y el colesterol. Las grasas son sólo levemente anfipáticas y por esa razón no resultan apropiadas como componentes de las membranas.

3. Material aislante. Los lípidos son materiales aislantes excelentes. En los animales superiores las grasas neutras se localizan en el tejido subcutáneo y alrededor de diferentes órganos (*grasa estructural*) para el aislamiento eléctrico y mecánico de las células respecto de su medio ambiente. La impermeabilidad de las membranas lipídicas a los iones permite la formación del potencial eléctrico de membrana (p. 360).

4. Funciones especiales. Ciertos lípidos desempeñan funciones especiales en el organismo. Por ejemplo, los esteroides, los eicosanoides y algunos metabolitos de los fosfolípidos funcionan como *señales*. Actúan como hormonas, mediadores y segundos mensajeros (p. 414 y ss.). Otros lípidos operan como *anclaje* para fijar proteínas a las membranas (p. 210). Los lípidos también actúan como *cofactores en las reacciones enzimáticas*, por ejemplo, la vitamina K (p. 394) o la ubiquinona (p. 86). Como lípido fotosensible, el carotenoide retinal desempeña un papel central en el *proceso de la visión* (p. 368).

Algunos lípidos no pueden ser sintetizados por el ser humano, de modo que debe incorporarlos en la alimentación como nutrientes indispensables, ya sea en forma de **ácidos grasos esenciales** o como **vitaminas liposolubles** (ps. 382 y 394).

A. Clasificación



B. Función biológica

	Sustancia	Función
Combustible	Grasas, ácidos grasos	Acumulación y liberación de energía
Componente estructural	Fosfolípidos, esfingolípidos y colesterol	Componente de la membrana
Aislante	Grasas	Amortiguador mecánico y aislante térmico
	Fosfolípidos, esfingolípidos y colesterol	Aislante eléctrico
Funciones especiales	Hormonas esteroides, glicerolípidos, ácidos grasos, eicosanoides	Función de señal: hormona, mediador, segundo mensajero
	Ácidos grasos, isoprenoides	Anclaje en la membrana
	Isoprenoides	Cofactor para enzimas
	Retinal	Pigmento de la visión

Ácidos grasos y grasas

Los ácidos grasos son componentes estructurales importantes de muchos lípidos. Pueden ser sintetizados por todos los organismos.

A. Ácidos carboxílicos

Los **ácidos grasos** naturales son ácidos carboxílicos con cadenas hidrocarbonadas no ramificadas, de 3 a 24 átomos de carbono. En las grasas y los lípidos de membrana están esterificados con alcoholes (glicerol, esfingosina o colesterol). En pequeñas cantidades los ácidos grasos también se pueden presentar en forma no esterificada, por ejemplo, en la sangre. En este caso se los denomina *ácidos grasos libres*. Como los ácidos grasos libres son intensamente anfipáticos (p. 24) en general se presentan unidos a proteínas (p. 280).

El cuadro muestra la serie total de ácidos carboxílicos alifáticos que existen en las plantas y en los animales. Se denominan ácidos grasos a los ácidos carboxílicos que tienen al menos 3 átomos de carbono. En las plantas superiores y en los animales se los encuentra principalmente como ácidos grasos no ramificados de cadena larga, con 16 y 18 átomos de carbono, por ejemplo, **ácidos palmítico** y **esteárico**. La cantidad de átomos de carbono de los ácidos grasos naturales es siempre par, debido a que su síntesis tiene lugar a partir de unidades de 2 carbonos (C_2; p. 150).

Con frecuencia los ácidos grasos contienen una o más *dobles ligaduras aisladas*, es decir que son "*insaturados*". El **ácido oleico** y el **ácido linoleico** son **ácidos grasos insaturados**. De los dos isómeros *cis-trans* posibles (p. 4), en los lípidos naturales predomina la forma *cis*. Los ácidos grasos ramificados se hallan solamente en las bacterias.

Para la nomenclatura precisa de la estructura de los ácidos grasos se emplea una clave numérica de varias cifras, por ejemplo, 18:2; 9,12 para el ácido linoleico. La primera cifra indica el número de carbonos de la molécula y la segunda corresponde a las dobles ligaduras presentes. Las posiciones de las dobles ligaduras se indican luego del punto y coma. Como es usual, se empieza a contar en el carbono con mayor grado de oxidación (así, el grupo carboxilo corresponde a C-1). También es frecuente el uso de letras griegas (α = C-2, β = C-3, ω = último C, $\omega 3$ = tercer C contando desde el último).

En base a su comportamiento diferente en el metabolismo, los ácidos grasos suelen ser clasificados en los de **cadena corta** (C_3-C_6), **cadena media** (C_8-C_{10}), **cadena larga** (C_{12}-C_{18}) y **cadena muy larga** (>C_{18}).

Los **ácidos grasos esenciales** son compuestos que deben administrarse con la dieta. Sin excepción son poliinsaturados, como el **ácido araquidónico** de C_{20} (20:4;5,8,11,14) y los dos ácidos grasos de C_{18}, **ácido linoleico** (18:2;9,12) y **ácido linolénico** (18:3;9,12,15). El organismo de los animales requiere ácido araquidónico para sintetizar *eicosanoides* (p. 438) y aunque es capaz de alargar las cadenas de los ácidos grasos en unidades de C_2, no puede introducir ninguna doble ligadura en la parte final de la molécula (después de C_9); por esta razón el ácido araquidónico debe formar parte de la dieta habitual. Como los ácidos linoleico y linolénico pueden convertirse en ácido araquidónico por alargamiento de la cadena, pueden sustituirlo en la nutrición.

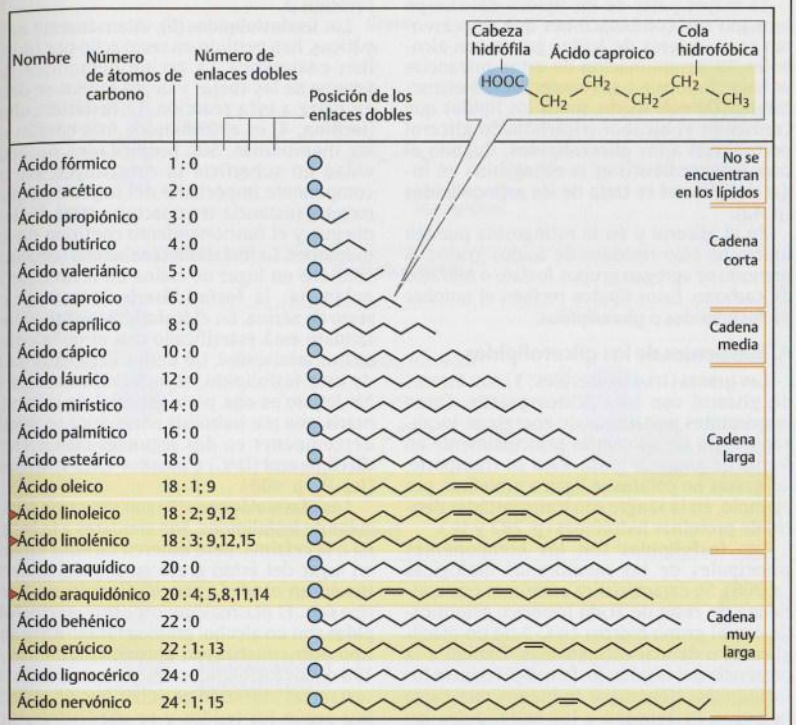
B. Estructura de las grasas

Las **grasas** son ésteres del alcohol terciario *glicerol* con tres moléculas de *ácidos grasos*. Cuando hay un solo ácido graso esterificando al alcohol se trata de un **monoacilglicerol** (el residuo de ácido graso = resto de acilo). La esterificación del alcohol con otros ácidos grasos permite obtener **diacilglicerol** y **triacilglicerol**, que representan grasas propiamente dichas (antigua denominación: "*triglicéridos*"). Como los trigliceroles no tienen carga, también se los conoce con el nombre de *grasas neutras*.

Los tres restos acilo de una molécula de grasa se pueden diferenciar por el tamaño de la cadena y por el número de enlaces dobles. De esto resulta una gran cantidad de combinaciones posibles para cada molécula de grasa. Las grasas extraíbles de material biológico siempre constituyen una mezcla de compuestos similares pero que se diferencian por los residuos de los ácidos grasos que contienen. Las grasas de la dieta contienen sobre todo los ácidos palmítico, esteárico, oleico y linoleico. Los ácidos grasos insaturados se hallan en general en el átomo de C central del glicerol.

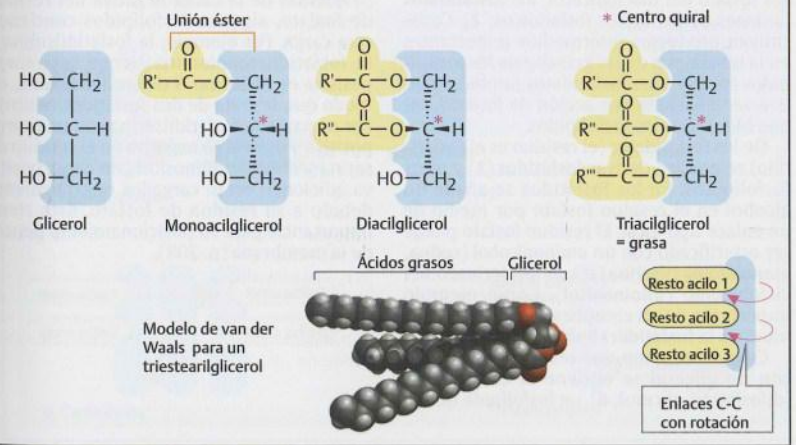
La longitud de los residuos de los ácidos grasos y el número de sus enlaces dobles influyen en el punto de fusión de las grasas. Cuanto más corto sea el residuo y cuantos más enlaces dobles contenga un ácido graso, más bajo será su punto de fusión. Las grasas que a la temperatura del ambiente son líquidas se denominan **aceites**, por ejemplo, aceite de oliva.

A. Ácidos carboxílicos



▶Ácidos grasos esenciales para el ser humano

B. Estructura de las grasas



Glicerolípidos

La mayor parte de los lípidos del cuerpo humano son combinaciones que se presentan como ésteres de ácidos grasos con alcoholes. La denominación de estas sustancias se hace conforme a sus componentes estructurales. De este modo, todos los lípidos que contienen el alcohol tricarbonado glicerol pertenecen a los **glicerolípidos**. Cuando el componente básico es la esfingosina en lugar del glicerol se trata de los **esfingolípidos** (p. 42).

En el glicerol y en la esfingosina pueden unirse no sólo residuos de ácidos grasos. A menudo se agregan grupos fosfato o hidratos de carbono. Estos lípidos reciben el nombre de **fosfolípidos** o **glucolípidos**.

A. Estructura de los glicerolípidos

Las **grasas** (triacilgliceroles; **1**) son ésteres de glicerol con tres ácidos grasos. Como importantes portadoras de energía se localizan dentro de las células principalmente en forma de gotas de grasa. Para su transporte, las grasas no polares se ligan a proteínas, por ejemplo, en la sangre son transportadas dentro de proteínas hidrófobas (p. 282 y ss.).

Los **fosfolípidos** son los componentes principales de las membranas biológicas (p. 208). Su característica común es que contienen un resto de ácido fosfórico esterificado con el grupo hidroxi en C-3 de un diacilglicerol o de acil-esfingosinas. Debido a la presencia del residuo fosfato, a pH neutro los fosfolípidos tienen por lo menos una carga negativa. Pertenecen a los fosfolípidos los glicerofosfolípidos y los esfingofosfolípidos de la página siguiente.

Los fosfolípidos más simples son los ésteres fosfato del diacilglicerol, los **fosfatidatos** (aniones de los ácidos fosfatídicos; **2**). Constituyen productos intermedios importantes en la biosíntesis de las grasas y de los fosfolípidos (p. 154). Los fosfatidatos también pueden ser liberados por acción de *fosfatidasas* que hidrolizan los fosfolípidos.

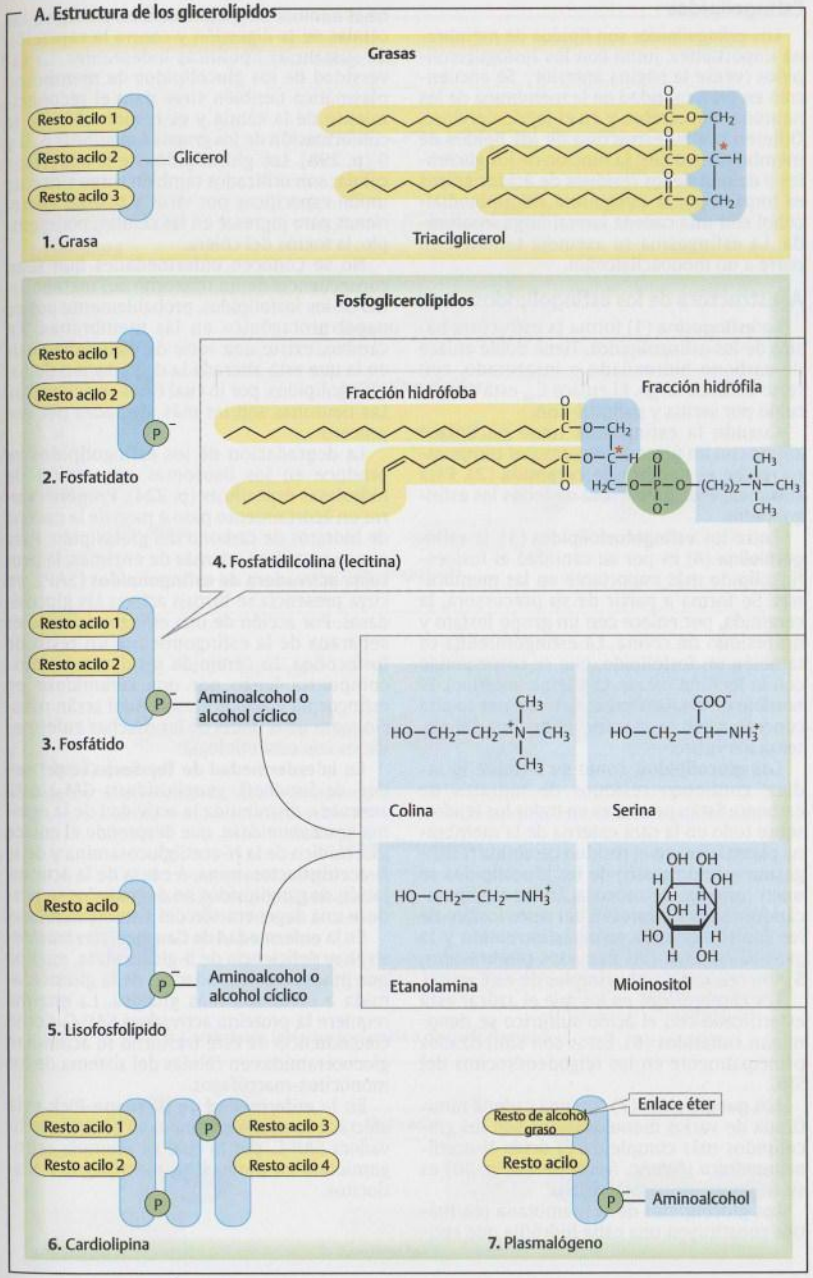
De los fosfatidatos (el residuo es el fosfatidilo) se pueden derivar **fosfátidos** (**3**) y otros fosfolípidos. En los fosfátidos se añade un alcohol en el residuo fosfato por medio de un enlace tipo éster. El residuo fosfato puede ser esterificado con un *aminoalcohol* (**colina, etanolamina** o **serina**) o con un derivado del ciclohexano (**mioinositol**). Como ejemplo importante de un compuesto de este tipo se muestra la **fosfatidilcolina** (**lecitina**; **4**).

Cuando se unen dos residuos fosfatidilo con un glicerol se obtiene la **cardiolipina** (difosfatidil-glicerol; **6**), un fosfolípido que se halla sólo en la membrana interna de las mitocondrias.

Los **lisofosfolípidos (5)**, intensamente anfipáticos, han perdido un resto acilo por hidrólisis enzimática. La acción hemolítica del veneno de las abejas y de los ofidios se debe en parte a esta reacción. La **fosfatidilcolina** (**lecitina**; **4**) es el fosfolípido más común de las membranas. Sus propiedades de actividad en superficie la constituyen en un componente importante del *surfactante pulmonar* (sustancia tensioactiva), para el despliegue y el funcionamiento continuo de los pulmones. La **fosfatidiletanolamina** (*cefalina*) contiene en lugar de colina un resto de etanolamina; la **fosfatidilserina** contiene un resto de serina. En el **fosfatidilinositol**, el fosfatidato está esterificado con el polialcohol cíclico *mioinositol*. Un derivado bifosforilado de este fosfolípido, el *fosfatidilinositol-4,5-bis-fosfato* es una parte especial de la membrana, que por hidrólisis enzimática se puede descomponer en dos *segundos mensajeros*: **diacilglicerol** (*DAG*) e **inositol-1,4,5-trifosfato** (*Ins-P_3*. p. 406).

Los **plasmalógenos** (**7**) son un grupo particular de fosfolípidos. Son similares a la lecitina o la cefalina, pero difieren de ellos en que en lugar del ácido graso en C-1 del glicerol tienen un *alcohol graso insaturado en unión tipo éter*. El plasmalógeno y otros **eterfosfolípidos** con un alcohol graso saturado en unión tipo éter constituyen aproximadamente el 18% de los fosfolípidos del ser humano. Estas sustancias muestran una distribución específica según los tejidos y se encuentran, por ejemplo, en la vaina de mielina. Ciertos plasmalógenos desempeñan un papel como **factor activador de las plaquetas** (FAP).

Además de la carga negativa del residuo de fosfato, algunos fosfolípidos contienen otra carga. Por ejemplo, la fosfatidilcolina y la fosfatidiletanolamina tienen una carga positiva en el átomo *N* del aminoalcohol, de modo que se trata de dos fosfátidos neutros. Por su parte, la fosfatidilserina con una carga positiva y una carga negativa en el residuo de serina y el fosfatidilinositol (sin carga positiva adicional) están cargados negativamente debido a su residuo de fosfato. Esto tiene importancia para su posicionamiento dentro de la membrana (p. 208).



Esfingolípidos

Los *esfingolípidos* son lípidos de membrana importantes, junto con los fosfoglicerolípidos (véase la página anterior). Se encuentran en gran cantidad en la membrana de las neuronas del cerebro y en el tejido nervioso. Difieren por su estructura de los lípidos de membrana usuales: la función de los gliceroles y de uno de los residuos de ácidos grasos es tomada por la *esfingosina*, un aminodialcohol con una cadena lateral larga insaturada. La esfingosina se asemeja también en parte a un monoacilalcohol.

A. Estructura de los esfingolípidos

La **esfingosina** (**1**) forma la estructura básica de los esfingolípidos. Tiene doble enlace de carbono hidroxilado e insaturado, con resto alifático largo. El enlace C_{18} está constituido por serina y palmitil-CoA.

Cuando la esfingosina tiene un enlace amida con un único ácido graso, el compuesto recibe el nombre de **ceramida** (**2**). Esta sustancia es la precursora de todos los esfingolípidos.

Entre los **esfingofosfolípidos** (**3**), la **esfingomielina** (**4**) es por su cantidad el fosfoesfingolípido más importante en las membranas. Se forma a partir de su precursora, la ceramida, por enlace con un grupo fosfato y un residuo de colina. La esfingomielina es también un fosfolípido, que se corresponde con la lecitina (véase la página anterior). El nombre de esta sustancia deviene por su alta concentración en la vaina de mielina del sistema nervioso.

Los **glucolípidos**, como su nombre lo indica, contienen residuos de hidratos de carbono. Están presentes en todos los tejidos, sobre todo en la cara externa de la membrana plasmática; en el residuo ceramida (esfingosina + ácido graso) de los glucolípidos se unen residuos de monosacáridos u oligosacáridos. Empero, carecen del resto fosfato de los fosfolípidos. La *galactosilceramida* y la *glucosilceramida* (los llamados **cerebrósidos**, **5**) son representantes simples de este grupo.

Los cerebrósidos en los que el azúcar está esterificado con el ácido sulfúrico se denominan **sulfátidos** (**6**). Éstos son sintetizados principalmente en los oligodendrocitos del SNC.

Los **gangliósidos** (**7**) con una cadena ramificada de varios monosacáridos son los glucolípidos más complejos. El *ácido N-acetilneuramínico* (NeuAc, ácido siálico; p. 30) es su componente característico.

Los glucolípidos de la membrana plasmática constituyen una capa hidrófila que recibe el nombre de *glucocálix*. Ésta protege a las células de la digestión y contra la captación de sustancias lipofílicas indeseables. La diversidad de los glucolípidos de membrana plasmática también sirve para el reconocimiento de la célula y es responsable de la conformación de los *grupos sanguíneos* A, B y 0 (p. 298). Los glucolípidos de la superficie celular son utilizados también como sitios de unión específicos por *virus* y *toxinas bacterianas* para ingresar en las células, por ejemplo, la toxina del cólera.

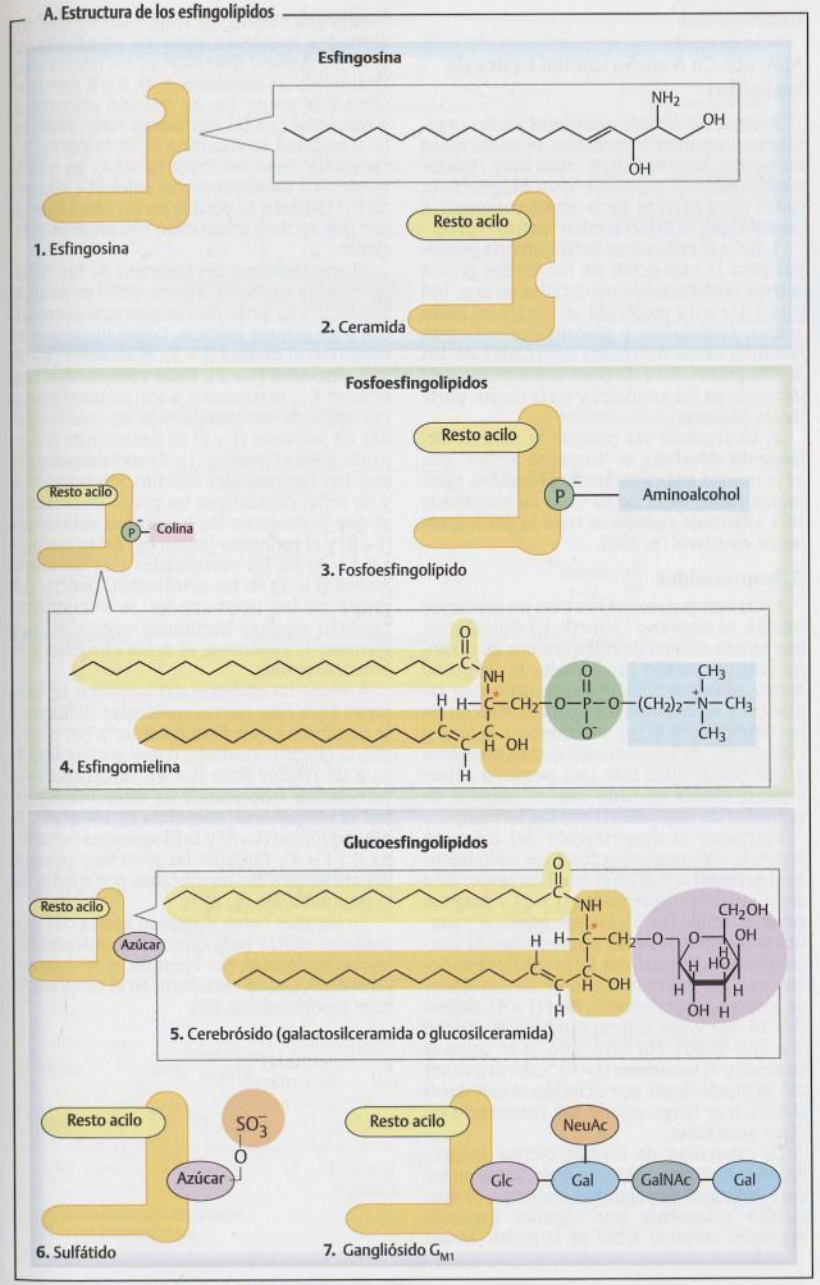
No se conocen enfermedades que sean consecuencia de un trastorno del metabolismo de los fosfolípidos, probablemente por su papel protagónico en las membranas. En cambio, existe una serie de **esfingolipidosis** en la que está alterada la degradación de los esfingolípidos, por lo cual éstos se acumulan. Las neuronas son las más afectadas por ese proceso.

La degradación de los esfingolípidos se produce en los lisosomas por acción de hidrolasas específicas (p. 224). Primero ocurre un acortamiento paso a paso de la cadena de hidratos de carbono del glucolípido. Para eso se necesitan además de enzimas, la **proteína activadora de esfingolípidos** (SAP), en cuya presencia se tornan activas las glucosidasas. Por acción de una *esfingomielinasa* es separada de la esfingomielina un resto de fosfocolina. La ceramida resultante es descompuesta luego por una *ceramidasa* en esfingosina y ácidos grasos. Aquí serán mencionadas unas pocas de las muchas enfermedades con esta etiología:

En la **enfermedad de Tay-Sachs** (*enfermedad de Sandhoff, gangliosidosis GM_2*) está ausente o disminuida la actividad de la enzima *hexosaminidasa*, que desprende el enlace glucosídico de la *N*-acetilglucosamina y de la *N*-acetilgalactosamina. A causa de la acumulación de gangliósidos no degradados se produce una degeneración del sistema nervioso.

En la **enfermedad de Gaucher** (*cerebrosidosis*) hay deficiencia de β-glucosidasa, enzima que produce la degradación de la glucoceramida a ceramida más glucosa. La enzima requiere la proteína activadora SAP-C. Como consecuencia de este trastorno se acumulan glucoceramidas en células del sistema de los monocitos-macrófagos.

En la **enfermedad de Niemann-Pick** está afectada la *esfingomielina* o su proteína activadora SAP-C, por lo cual se acumula esfingomielina en monocitos, macrófagos e histiocitos.



Isoprenoides

A. Acetil-Co A como unidad básica de los lípidos

Aunque los lípidos existentes en los organismos vegetales y animales se encuentran en formas muy variadas, están muy relacionados desde el punto de vista biogenético; todos ellos derivan de la acetil coenzima A (**acetil-CoA**), el ácido acético "activo" (p. 8).

1. De la acetil-coA se deriva una vía principal para la obtención de los ácidos grasos activos (**acil-CoA**; véanse detalles en la p. 144 y ss.). De esta molécula se obtienen tanto *grasas, fosfolípidos* y *glucolípidos* así como también otros derivados especiales de los ácidos grasos. Esta vía predomina cuantitativamente en los animales y en la mayor parte de las plantas.

2. La segunda vía permite la síntesis del **isopentil difosfato**, el "isopreno activo" que es la unidad básica de los **isoprenoides**, también a partir de la acetil-CoA. Su biosíntesis será analizada cuando se trate la del isoprenoide *colesterol* (p. 156).

B. Isoprenoides

Estos compuestos derivan de un precursor común, el **isopreno** (2-metil-1,3-butadieno), que es una cadena de cinco átomos de carbono con un metilo ramificado. El isopreno activo, el *isopentil difosfato*, se utiliza en las plantas y en los animales para la síntesis de los oligómeros y los polímeros lineales y cíclicos. En los isoprenoides que se muestran y que constituyen sólo una pequeña selección, se indica en cada caso el número de unidades de isopreno (I) que los forman.

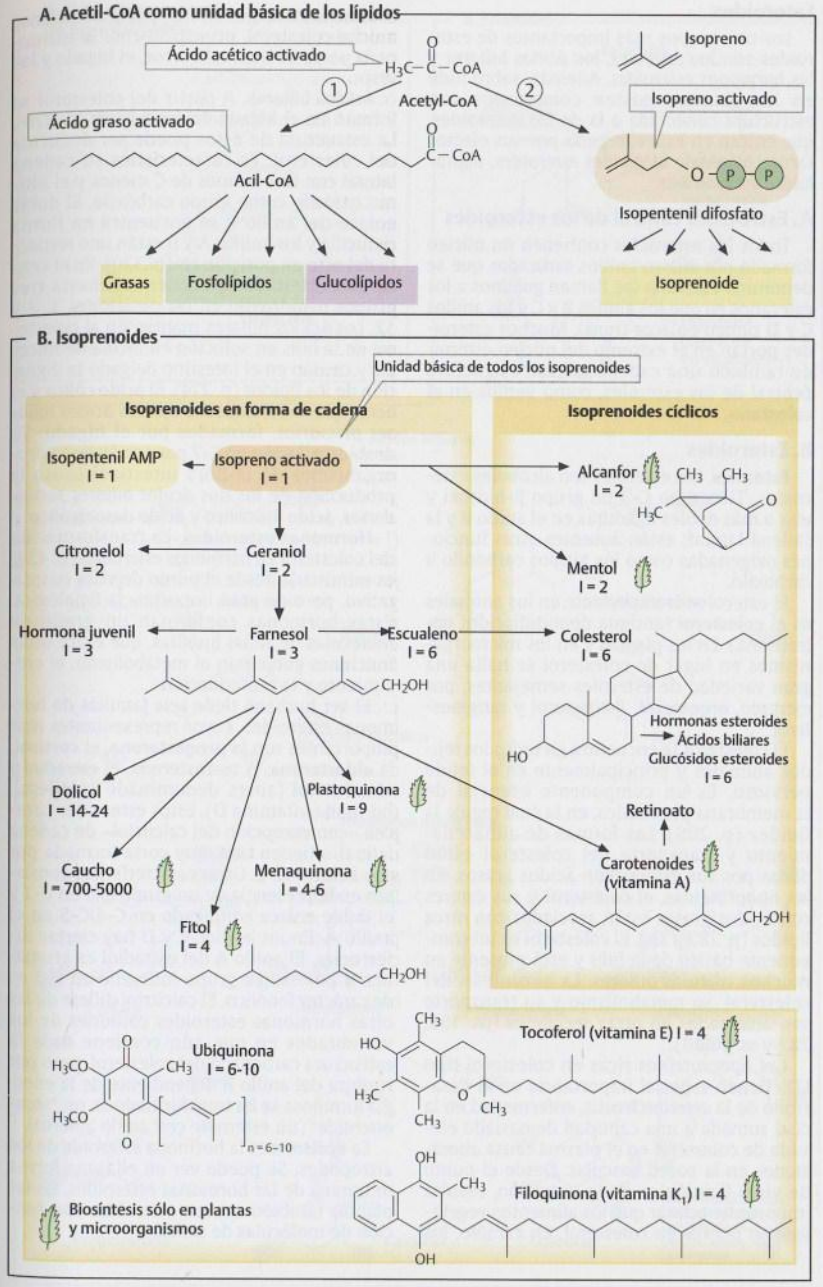
Mediante la dimerización del isopreno activo la vía metabólica conduce inicialmente al **geraniol** activo en el que I corresponde a dos unidades isoprenoides (I = 2) y luego al **farnesol** activo (I = 3). En este punto se ramifica la biosíntesis de los isoprenoides. El alargamiento adicional del farnesol lleva cadenas con un número variable de unidades de isopreno, por ejemplo, **fitol** (I = 4), **dolicol** (I = 14-24) y por último también el **caucho** (I = 700-5000). Por otro lado, si se unen el farnesol y el **escualeno** (I = 6) "cabeza a cabeza" se puede llegar por ciclación al **colesterol** (I = 6), que luego puede ser convertido en otros **esteroides**.

La capacidad de formar ciertos isoprenoiodes se limita a algunas especies de plantas o animales. Por ejemplo, el caucho es producido solamente por algunas especies vegetales como el árbol de la goma (*Hevea brasiliensis*). Entre los isoprenoides que los animales requieren para su metabolismo pero no pueden sintetizar se encuentran las vitaminas: las **vitaminas A, D, E** y **K** pertenecen a este grupo. Por su relación estructural y funcional con las hormonas esteroides, en la actualidad la vitamina D, el *calcitriol*, se considera como hormona (p. 424), ya que la biosíntesis de su precursor *calciol* (= vitamina D_3) también es posible en los seres humanos que reciben irradiación ultravioleta suficiente.

El metabolismo del isopreno de las plantas es muy variado y a partir de él es posible producir una serie de compuestos aromáticos y de aceites etéreos. Como ejemplos se muestran el **mentol** (I = 2), el **alcanfor** (I = 2) y el **citronelol** (I = 2). Estos compuestos con enlaces C_{10} pertenecen a los *monoterpenos*. Por analogía, los compuestos de tres unidades de isopreno (I = 3) se denominan *triterpenos* y los *esteroides* (I = 6) son *sesquiterpenos*. Los isoprenoides con función hormonal y de señal constituyen un grupo importante al que pertenecen las **hormonas esteroides** (I = 6) y el **retinoato** (anión del ácido retinoico; I = 3) en los vertebrados y la *hormona juvenil* (I = 3) en los artrópodos. Dentro del grupo de los isoprenoides se encuentran también algunas hormonas vegetales, por ejemplo, la *citocinina*, el *ácido abscísico* y el *brassinosteroide*.

A veces las cadenas del isopreno se emplean para fijar ciertas moléculas lipídicas a la membrana (*"anclajes lipídicos"*). Por ejemplo, la clorofila contiene como anclaje lipídico a un *residuo fitilo* (I = 4). Son coenzimas con anclaje isoprenoide de diferente longitud la **ubiquinona** (coenzima Q: I = 6-10), la *plastoquinona* (I = 9) y la **filoquinona** (vitamina K_1: I = 4). También las proteínas pueden ser ancladas a las membranas por medio de la *isoprenilación* (p. 210).

En algunos casos la unidad básica del isopreno se utiliza para cambiar químicamente ciertas moléculas, por ejemplo, el **N^6-isopentenil-AMP**, que se encuentra en el tRNA como base modificada (p. 66).



Esteroides

Los tres grupos más importantes de esteroides son los *esteroles*, los *ácidos biliares* y las *hormonas esteroides*. Además, sobre todo en las plantas, existen compuestos con estructura conectada a la de los esteroides, que entran en esta categoría por sus efectos farmacológicos: *alcaloides esteroides*, *digitaloides* y *saponinas*.

A. Estructura central de los esteroides

Todos los esteroides contienen un núcleo formado por cuatro anillos saturados que se denomina **esterano** (se llaman *gonanos* a los esteranos en que los anillos B y C y los anillos C y D tienen enlaces *trans*). Muchos esteroides portan en el extremo del núcleo esteroide también una cadena lateral, estructura central de los esteroles, como vemos en el **colestano.**

B. Esteroides

Esteroles. Los esteroles son alcoholes esteroides. Tienen en C-3 un grupo β-hidroxi y una o más dobles ligaduras en el anillo B y la cadena lateral; están ausentes otras funciones oxigenadas como los grupos carbonilo o carboxilo.

El esterol más importante en los animales es el **colesterol** (antigua denominación: colesterina). En las plantas y en los microorganismos en lugar de colesterol se halla una gran variedad de esteroles semejantes, por ejemplo, **ergosterol**, *β-sitosterol* y *estigmasterol*.

El colesterol se encuentra en todos los tejidos animales y principalmente en el tejido nervioso. Es un componente esencial de la membrana plasmática, en la cual regula la fluidez (p. 208). Las formas de almacenamiento y transporte del colesterol están dadas por sus ésteres con ácidos grasos. En las lipoproteínas, el colesterol y sus ésteres con ácidos grasos están asociados con otros lípidos (p. 282 y ss.). El colesterol es un componente básico de la *bilis* y está presente en muchos *cálculos biliares*. La biosíntesis del colesterol, su metabolismo y su transporte son analizados en otras secciones (ps. 156, 282 y ss. y 320).

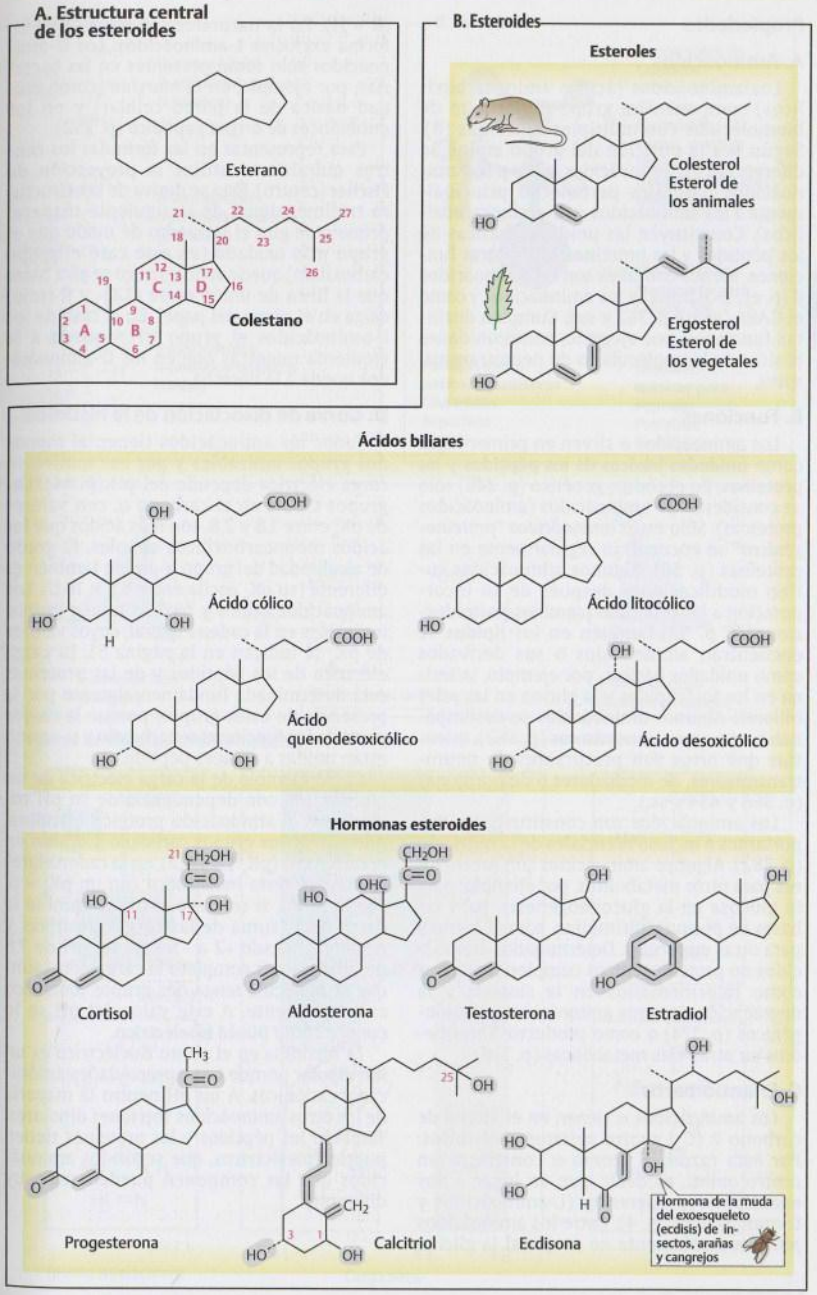
Las *lipoproteínas* ricas en colesterol tipo LDL tienen especial importancia en el desarrollo de la *arteriosclerosis*, enfermedad en la cual sumada a una cantidad demasiado elevada de colesterol en el plasma causa alteraciones en la pared vascular. Desde el punto de vista fisiológico de la nutrición, resulta importante aclarar que los alimentos vegetales son pobres en colesterol. En cambio, los alimentos de origen animal pueden contener mucho colesterol, principalmente la manteca, la yema de huevo, la carne, el hígado y los sesos.

Ácidos biliares. A partir del colesterol se forman en el hígado *ácidos biliares* (p. 320). La estructura de éstos puede ser deducida del colesterol. Es característica su cadena lateral con tres átomos de C menos y el último oxidado como grupo carboxilo. El doble enlace del anillo B se encuentra en forma reducida y los anillos A y B están uno respecto del otro en posición *cis* (p. 320). En el centro del esteroide se encuentran hasta tres grupos α-hidroxilo en las posiciones 3, 7 y 12. Los ácidos biliares mantienen al colesterol de la bilis en solución en forma de micelas y causan en el intestino delgado la digestión de los lípidos (p. 274). El **ácido cólico** y el **ácido quenodesoxicólico** son los *ácidos biliares primarios*, formados por el hígado. Su deshidroxilación en C-7 por acción de microorganismos de la flora intestinal causa la producción de los dos *ácidos biliares secundarios*, **ácido litocólico** y **ácido desoxicólico.**

Hormonas esteroides. La transformación del colesterol en *hormonas esteroides* (p. 424) es minúscula desde el punto de vista cuantitativo, pero de gran importancia fisiológica. Estas hormonas conforman un grupo de moléculas de señal lipófilas, que entre otras funciones gobiernan el metabolismo, el crecimiento y la reproducción.

El ser humano tiene seis familias de hormonas esteroides, cuyos representantes más importantes son la **progesterona**, el **cortisol**, la **aldosterona**, la **testosterona**, el **estradiol** y el **calcitriol** (antes denominado calciferol, hormona vitamina D). Estos esteroides carecen –con excepción del calcitriol– de cadena lateral o tienen una muy corta formada por dos átomos de C. Otras características consisten en la presencia de un grupo oxo en C-3 y el doble enlace conjugado en C-4/C-5 en el anillo A. En los anillos C y D hay ciertas diferencias. El anillo A del estradiol es aromático y por eso su grupo hidroxilo en C-3 es de carácter fenólico. El calcitriol difiere de las otras hormonas esteroides comunes de los vertebrados en que aún contiene toda la estructura carbonada del colesterol, pero por ruptura del anillo B dependiente de la energía luminosa se ha transformado en un *"seco-esteroide"* (un esteroide con anillo abierto).

La **ecdisona** es la hormona esteroide de los artrópodos. Se puede ver en ella una forma temprana de las hormonas esteroides. En las plantas también existen esteroides con función de moléculas de señal.



Propiedades

A. Aminoácidos

Los aminoácidos (ácidos aminocarboxílicos) componen un grupo importante de biomoléculas con múltiples funciones (**B**). Según sea la posición del grupo amino se diferencian los aminoácidos α, β y γ. Los aminoácidos naturales pertenecen principalmente a los aminoácidos α (2-aminocarboxílicos). Constituyen las unidades básicas de los péptidos y las proteínas, entre otras funciones. Menos comunes son los aminoácidos β (p. ej., β-alanina) y los aminoácidos γ como el GABA (véase p. 362 y ss.). Cumplen distintas funciones, por ejemplo, como unidades básicas de biomoléculas o de neurotransmisores.

B. Funciones

Los aminoácidos α sirven en primer lugar como **unidades básicas de los péptidos y las proteínas.** En el código genético (p. 246) sólo se consideran 20 aminoácidos (aminoácidos proteicos). Sólo estos *aminoácidos "proteinogénicos"* se encuentran regularmente en las proteínas (p. 50). Algunos aminoácidos sufren modificaciones después de su incorporación a las proteínas (cambios *postraduccionales;* p. 52).También en los **lípidos** se encuentran aminoácidos o sus derivados como unidades básicas, por ejemplo, la serina en los fosfolípidos y la glicina en las sales biliares. Algunos aminoácidos se desempeñan como **neurotransmisores** (p. 362), mientras que otros son precursores de neurotransmisores, de mediadores o de hormonas (p. 366 y 434 y ss.).

Los aminoácidos son constituyentes importantes o incluso esenciales de la nutrición (p. 382). Algunos aminoácidos son **precursores** para otros metabolitos, por ejemplo, para la glucosa en la gluconeogénesis, para las bases de purina y pirimidina, para el hemo y para otras moléculas. Determinados aminoácidos no proteinogénicos cumplen funciones como intermediarios en la síntesis y la degradación de otros aminoácidos proteinogénicos (p. 174) o como productos intermedios en otras vías metabólicas (p. 116).

C. Enantiómeros

Los aminoácidos α tienen en el átomo de carbono 2 (C_α) cuatro sustitutos distintos. Por esta razón, el átomo α constituye un *centro quiral*, es decir, que da lugar a dos **enantiómeros** diferentes (L-aminoácidos y D-aminoácidos; p. 4). Entre los aminoácidos proteicos, solamente *no* es quiral la glicina (R = H). En la naturaleza se hallan casi en forma exclusiva **L-aminoácidos.** Los D-aminoácidos sólo están presentes en las bacterias, por ejemplo, en la *mureína* (como unidad básica de la pared celular) y en los *antibióticos de origen peptídico* (p. 252).

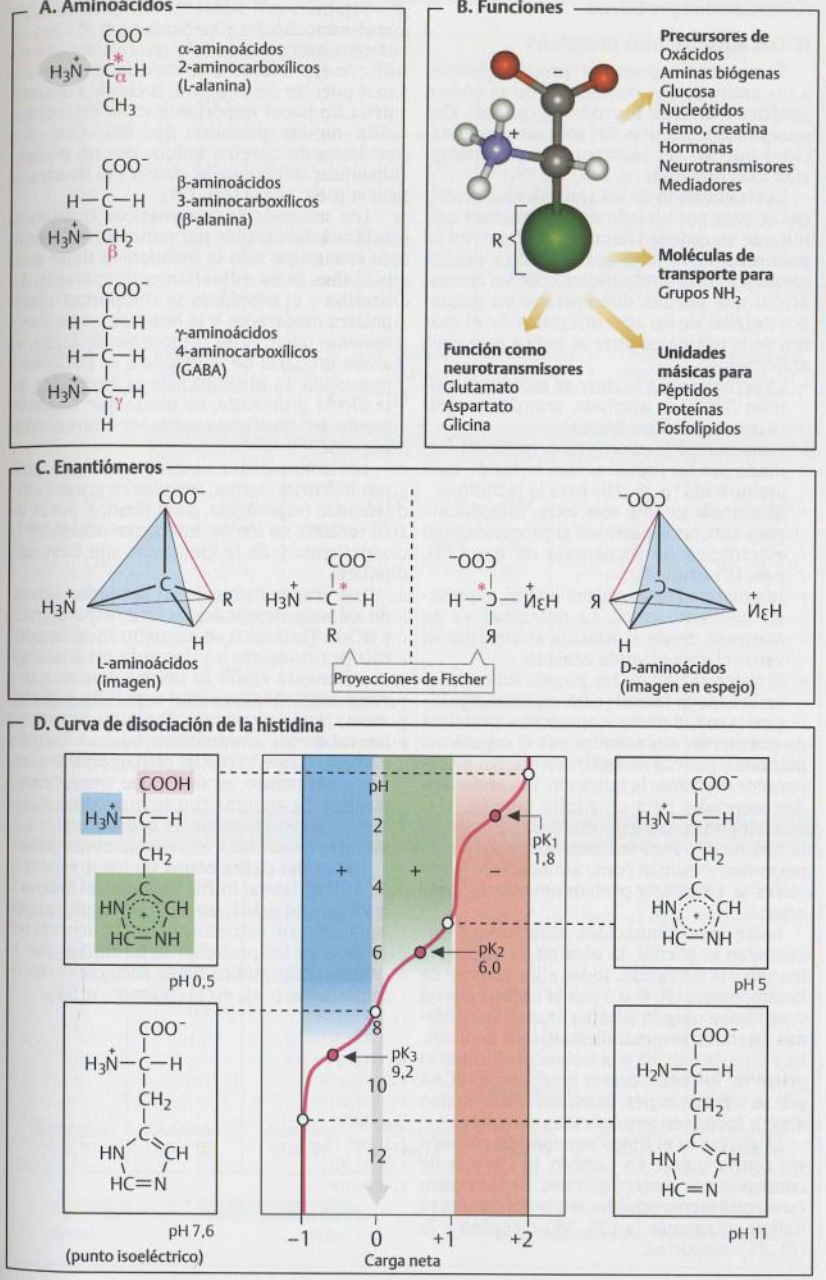
Para representar en las fórmulas los centros quirales se utiliza la **proyección de Fischer** (centro). Ésta se deriva de la estructura tridimensional de la siguiente manera: primero se gira el tetraedro de modo que el grupo más oxidado (en este caso el grupo carboxilato) quede arriba. Luego se gira hasta que la línea de unión entre COO- y R (rojo) caiga en el plano del papel. En el caso de los L-aminoácidos el grupo NH_3^+ queda a la izquierda mientras que en los D-aminoácidos queda a la derecha.

D. Curva de disociación de la histidina

Todos los aminoácidos tienen al menos dos grupos ionizables y por ese motivo su carga eléctrica depende del pH (p. 14). Los grupos COOH en el carbono α, con valores de pK_a entre 1,8 y 2,8, son más ácidos que los ácidos monocarboxílicos simples. El grado de alcalinidad del grupo α-amino también es diferente (su pK_a oscila entre 8,8 y 10,6). Los aminoácidos ácidos y básicos tienen grupos ionizables en la cadena lateral, cuyos valores de pK_a se indican en la página 51. La carga eléctrica de los péptidos y de las proteínas está determinada fundamentalmente por la presencia de estos grupos, porque la mayor parte de las funciones α-carboxilo y α-amino están unidas a enlaces peptídicos.

Como ejemplo de la carga eléctrica de un aminoácido con dependencia de su pH tomaremos al aminoácido proteico **histidina.** Además de los grupos carboxilo y amino en el carbono α (pK_a 1,8 y 9,2), en la cadena lateral hay un *resto imidazólico* con un pK_a = 6. Por lo tanto, si se eleva el pH se cambia la carga neta (suma de las cargas positivas y negativas) desde +2 a -1. Para un pH de 7,6 desaparece por completo la carga neta, aunque la molécula tenga dos grupos ionizados casi totalmente. A este valor del pH se lo conoce como **punto isoeléctrico.**

La histidina en el punto isoeléctrico es un **ión dipolar** porque tiene propiedades aniónicas *y* catiónicas. A un pH neutro la mayoría de los otros aminoácidos son iones dipolares. También los péptidos y las proteínas tienen puntos isoeléctricos, que según los aminoácidos que las componen pueden ser muy diferentes.



Aminoácidos proteicos

A. Los aminoácidos proteicos

Se denominan proteicos (proteinogénicos) a los aminoácidos contenidos en el código genético a nivel de los codones (p. 246). Con pocas excepciones (p. 52) sólo estos aminoácidos pueden ser incorporados por *traducción* a las proteínas (p. 248).

La clasificación de los aminoácidos proteicos se basa por un lado en la **estructura** química de su cadena lateral y por el otro en su **polaridad**. En la bibliografía médica existen varios sistemas de clasificación de los aminoácidos que pueden diferenciarse en pequeños detalles de los aquí utilizados. En el cuadro de la página opuesta se indica para cada aminoácido:

- La *pertenencia a la clase de estructura química* (alifática, azufrada, aromática, cíclica, neutra, ácida o básica).
- El *nombre* y la *abreviatura*, que está formada por las primeras tres letras de cada aminoácido (p. ej., His para la histidina).
- El *símbolo de una sola letra*, introducido para ahorrar espacio en el procesamiento electrónico de secuencias de datos (H, para la histidina).
- La *polaridad de la cadena lateral*, expresada mediante color. La polaridad va en aumento desde el naranja al amarillo, el verde claro y el verde azulado.
- El *valor de pKa* de los grupos funcionales en la cadena lateral (cifra en color rojo).

Casi la mitad de los aminoácidos proteicos no pueden ser sintetizados por el organismo humano y por esa razón tienen que ser incorporados mediante la nutrición. Los **aminoácidos esenciales** para un adulto sano (p. 174) están identificados con un triángulo rojo en la ilustración. Para los lactantes y los niños pequeños se suman como aminoácidos esenciales la *cisteína* y probablemente la *arginina*.

Entre los aminoácidos **alifáticos** se encuentran la *glicina*, la *alanina*, la *valina*, la *leucina* y la *isoleucina*. Todos ellos carecen de heteroátomos (N, O o S) en la cadena lateral y no tienen ningún sistema anular. Sus cadenas laterales son manifiestamente apolares. La valina, la leucina y la isoleucina forman el grupo de los *aminoácidos ramificados* (BCAA por su sigla en inglés: *branched- chain amino acids*); todos son aminoácidos esenciales.

La glicina es el único aminoácido proteico sin centro quiral. En cambio, la Tre y la Ile contienen dos centros quirales. De los cuatro estereoisómeros posibles, en la naturaleza se hallan solamente la (2S, 3R)-treonina y la (2S, 3S)-isoleucina.

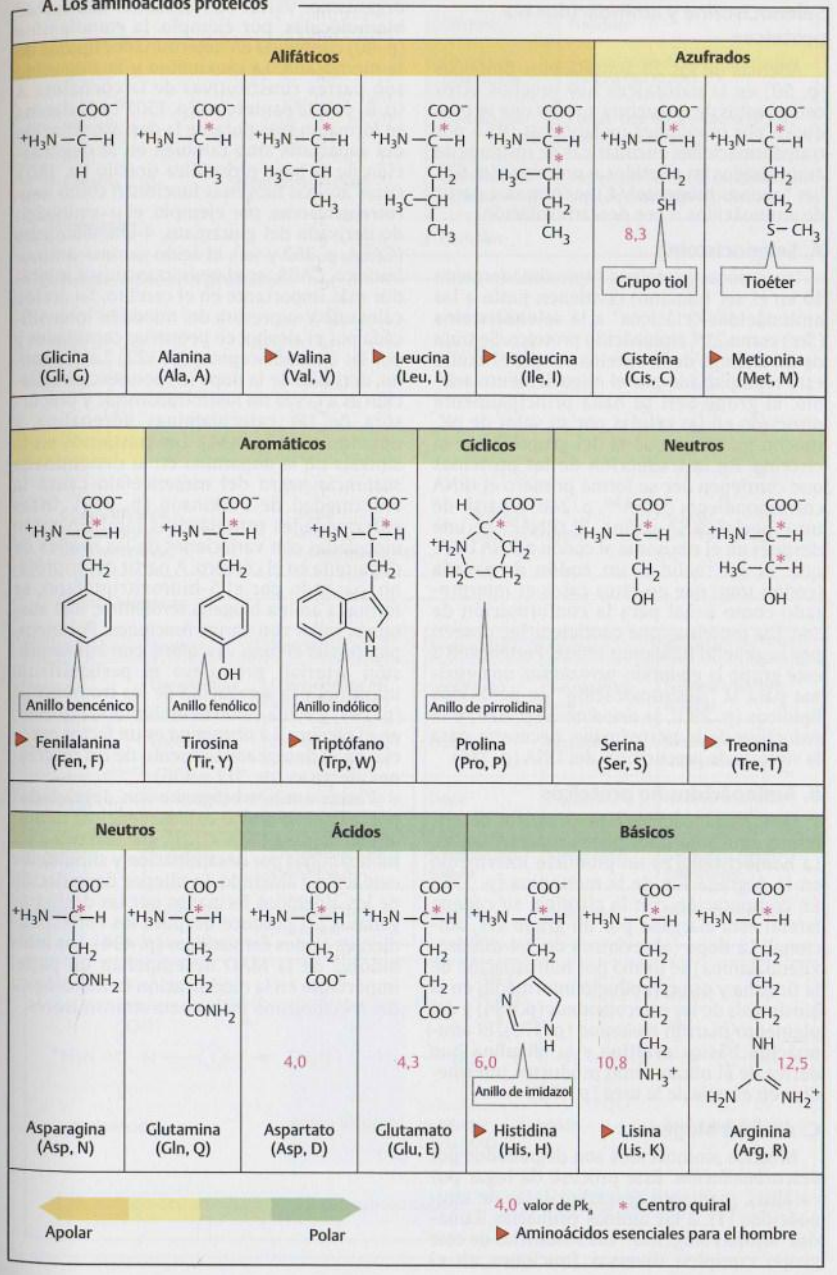
También son apolares los aminoácidos **azufrados** *cisteína* y *metionina* (en el caso de la cisteína esto vale sólo para su estado no disociado). Debido a su capacidad para formar puentes de disulfuro, la cisteína desempeña un papel importante en la estabilización de las proteínas (p. 60). Con dos residuos de cisteína unidos por un puente disulfuro se obtiene la *cistina* (no mostrada en la p. 51; véase la p. 174).

Los aminoácidos **aromáticos** contienen anillos estabilizados por mesomería. Dentro de este grupo sólo la *fenilalanina* tiene propiedades extraordinariamente apolares. La *tirosina* y el *triptófano* se comportan como polares moderados y la *histidina* como fuertemente polar. A un pH levemente ácido, el anillo imidazol de la histidina se encuentra protonado. La histidina sólo es aromática en la forma protonada, de modo que también puede ser clasificada entre los aminoácidos básicos.

Los aminoácidos **neutros** contienen grupos hidroxilo (*serina*, *treonina*) o grupos carboamida (*asparagina*, *glutamina*). A pesar de su carácter no iónico, los grupos amida de la asparagina y de la glutamina son bastante polares.

Los grupos carboxilo en la cadena lateral de los aminoácidos **ácidos** ácido asparagínico y ácido glutámico se encuentran ionizados casi por completo a valores de pH fisiológicos. Por esta razón es norma denominar a estos aminoácidos como *aspartato* y *glutamato*, respectivamente. También la cadena lateral de los aminoácidos **básicos** *lisina* y *arginina* (clase VI) están plenamente ionizados a pH neutro, es decir, que tienen carga positiva. La arginina con su grupo *guanidino* cargado positivamente es intensamente básica y por lo mismo, extremadamente polar.

La *prolina* **cíclica** ocupa un lugar especial. Su cadena lateral forma junto con el átomo C α y el grupo α-NH_2 un anillo de cinco miembros. Por su estructura anular, los restos prolina de las proteínas determinan que la *cadena polipeptídica tenga dobleces* (esto es importante, p. ej., en el colágeno, p. 58).



Selenocisteína y aminoácidos no proteicos

Además de los 20 aminoácidos proteicos (p. 50) en la naturaleza hay muchos otros compuestos de estructura similar que se producen por reacciones metabólicas (**B**) o por transformaciones enzimáticas de residuos de aminoácidos en péptidos o proteínas (p. 62). Las "aminas biógenas" (**C**) se forman a partir de aminoácidos α por descarboxilación.

A. Selenocisteína

Unas pocas proteínas (aproximadamente 10 en el ser humano) contienen junto a los aminoácidos "clásicos" a la **selenocisteína** (*Sec*) como 21er aminoácido proteico. Se trata de un análogo de la cisteína en que el azufre está reemplazado por el oligoelemento *selenio*. El grupo SeH se halla principalmente disociado en las células por su valor de pK_a mucho más bajo que el del grupo SH de la cisteína. En la traducción de las proteínas que contienen Sec se forma primero el tRNA correspondiente ($tRNA^{Sec}$, p. 246) a partir de un especial tRNA-serina. El $tRNA^{Sec}$ se une después en el ribosoma al codón mRNA UGA, que es en realidad un **codón de parada** (codón *stop*) que en estos casos es interpretado como señal para la conformación de Sec. Las proteínas que contienen Sec poseen por lo general funciones redox. Pertenecen a este grupo la *glutatión-peroxidasa*, una enzima para la "desintoxicación" de peróxidos lipídicos (p. 290), la *deiodinasa* (p. 426) y la *reductasa de la tiorredoxina*, necesaria para la síntesis de precursores del DNA (p. 184).

B. Aminoácidos no proteicos

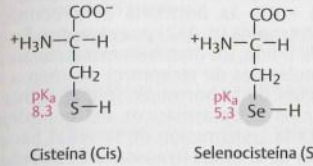
De los aminoácidos α no proteicos describimos aquí sólo unos pocos representantes. La **homocisteína** es un producto intermedio en la degradación de la metionina (p. 176). En comparación con la cisteína, su cadena lateral está alargada por un grupo CH_2 adicional. La **dopa** (abreviatura de 3,4-dihidroxifenilalanina) se forma por hidroxilación de la tirosina y es un producto intermedio en la biosíntesis de las *catecolaminas* (p. 434) y del pigmento marrón *melanina* (p. 170). El aminoácido básico **ornitina** y la **citrulina** que deriva de él obran como productos intermedios en el *ciclo de la urea* (p. 172).

C. Aminas biógenas

Muchos aminoácidos son degradados por *descarboxilación*. Este proceso da lugar por catálisis, mediante descarboxilasas de aminoácidos [1], a las aminas primarias llamadas "aminas biógenas". Las sustancias de este grupo cumplen diversas funciones en el organismo. Varias son **unidades básicas de biomoléculas**, por ejemplo, la *etanolamina* (p. 40) contenida en determinados lípidos de la membrana. La *cisteamina* y la *β-alanina* son partes constitutivas de la coenzima A (p. 8) y de la panteteína (p. 150). La β-alanina se forma no sólo durante la descarboxilación del aspartato, sino también en la degradación de la base pirimídica uracilo (p. 180). Otras aminas biógenas funcionan como **neurotransmisores**, por ejemplo, el α-aminoácido derivado del glutamato, *4-aminobutirato* (GABA, p. 362 y ss.). El ácido gamma-aminobutírico, GABA, es el neurotransmisor inhibidor más importante en el cerebro. Su acción calmante y supresora del miedo es intensificada por el alcohol en pequeñas cantidades y por las benzodiacepinas (p. 322). La *dopamina*, derivada de la dopa (**B**) por descarboxilación es a la vez un neurotransmisor y precursora de las catecolaminas adrenalina y noradrenalina (p. 434). Los trastornos en la síntesis de la dopamina en la denominada *sustancia negra* del mesencéfalo causa la enfermedad de Parkinson (p. 370). Otras enfermedades psiquiátricas también están vinculadas con variaciones de los niveles de dopamina en el cerebro. A partir del triptófano, pasando por el 5-hidroxitriptófano, se forma la amina biógena *serotonina*, una sustancia señal con varias funciones. Por ejemplo, regula el tono vascular y con ello la presión arterial; promueve el peristaltismo intestinal y la agregación de los trombocitos (p. 294) y actúa como neurohormona (p. 358) en el cerebro. La *histamina* es un factor esencial en el desencadenamiento de las reacciones alérgicas (ps. 312 y 436).

Varias aminas biógenas son degradadas por la enzima *amino-oxidasa* (enzima monoamino oxidasa, "MAO" [2]), que inactiva a las monoaminas por desaminación y simultánea oxidación a aldehído. La ulterior degradación de los aldehídos formados por las deshidrogenasas [3] produce después los correspondientes ácidos carboxílicos (p. 434). Los inhibidores de la MAO desempeñan un papel importante en la modificación farmacológica del metabolismo de los neurotransmisores.

A. Selenocisteína



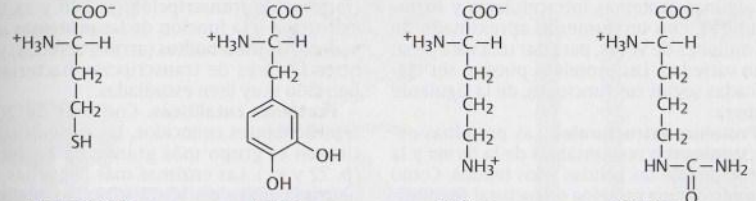
Cisteína (Cis) Selenocisteína (Sec)

1. Propiedades

Enzima	Función
Glutatión-peroxidasa	Degradación de lípido-hidroxiperóxidos (R-O-O-H)
Deiodinasa	Conversión de la tiroxina (T_4) en Triyodotironina (T_3)
Tiorredoxina-reductasas	Protección contra la oxidación, síntesis de desoxirribonucleótidos

2. Ejemplos

B. Aminoácidos no proteicos

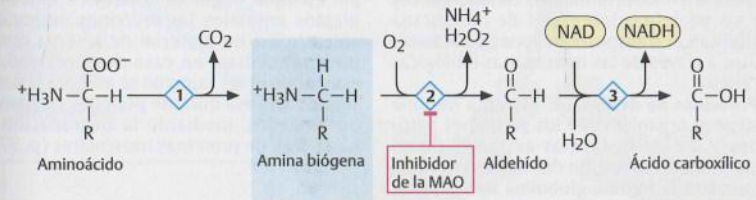


L-homocisteína (metabolismo de la metionina) | L-dopa (síntesis de catecolaminas) | Ornitina (ciclo de la urea) | Citrulina (ciclo de la urea)

C. Aminas biógenas

Aminoácidos	Amina	Función
Serina	Etanolamina	Componente de los fosfolípidos
Cisteína	Cisteamina	Componente de la coenzima A
Treonina	Aminopropanol	Componente de la vitamina B_{12}
Aspartato	β-alanina	Componente de la coenzima A
Ornitina	Putrescina	Precursor de la poliamina

Aminoácido	Amina	Función
Glutamato	γ-aminobutirato	Neurotransmisor (GABA)
Histidina	Histamina	Mediador, neurotransmisor
Dopa	Dopamina	Neurotransmisor
5-hidroxitriptófano	Serotonina	Mediador, neurotransmisor
Arginina	Agmatina	Neuromodulador



1 Aminoácido-descarboxilasa 2 Monoamino oxidasa 3 Aldehído-deshidrogenasa

Péptidos y proteínas: generalidades

La unión de dos o más aminoácidos por enlaces ácido-amida genera cadenas de moléculas lineales; la longitud de la cadena de aproximadamente 100 residuos se denomina **péptidos** (oligopéptidos y polipéptidos). Los polipéptidos con más de 100 residuos aminoácidos reciben el nombre de **proteínas**.

A. Proteínas

Todos los organismos contienen miles de proteínas distintas y con funciones diferentes. La ilustración de la página opuesta muestra en forma semiesquemática la estructura de algunas proteínas intracelulares y extracelulares, con un aumento aproximado de 1,5 millones de veces, para dar una idea de su gran variedad. Las proteínas pueden ser clasificadas según sus funciones, de la siguiente manera:

Proteínas estructurales. Las proteínas estructurales son responsables de la *forma* y la *estabilidad* de las células y los tejidos. Como ejemplo de una proteína estructural se muestra un fragmento de la molécula de **tropocolágeno** (p. 58). El tamaño de la molécula completa es de aproximadamente 1,5 · 300 nm pero si se presentara la medida real en las unidades indicadas ocuparía unas tres páginas del libro. Las **histonas** (arriba a la derecha) organizan la disposición (enrollado) del DNA en el núcleo celular y rigen la transcripción. Las unidades básicas de la cromatina (p. 234), los *nucleosomas*, están formados por un complejo de histonas sobre el cual se enrolla el DNA.

Proteínas de transporte. Una proteína de transporte conocida es la **hemoglobina** de los eritrocitos (izquierda, abajo). Tiene a su cargo el transporte de oxígeno y de dióxido de carbono entre los pulmones y los tejidos (p. 286). También el plasma de la sangre contiene muchas proteínas con función de transporte; por ejemplo, la **prealbúmina** (transtiretina) transporta las hormonas tiroideas tiroxina y triiodotironina. Los **canales iónicos** y otras proteínas integrales de membrana posibilitan el transporte de iones y de metabolitos a través de las membranas biológicas (p. 212).

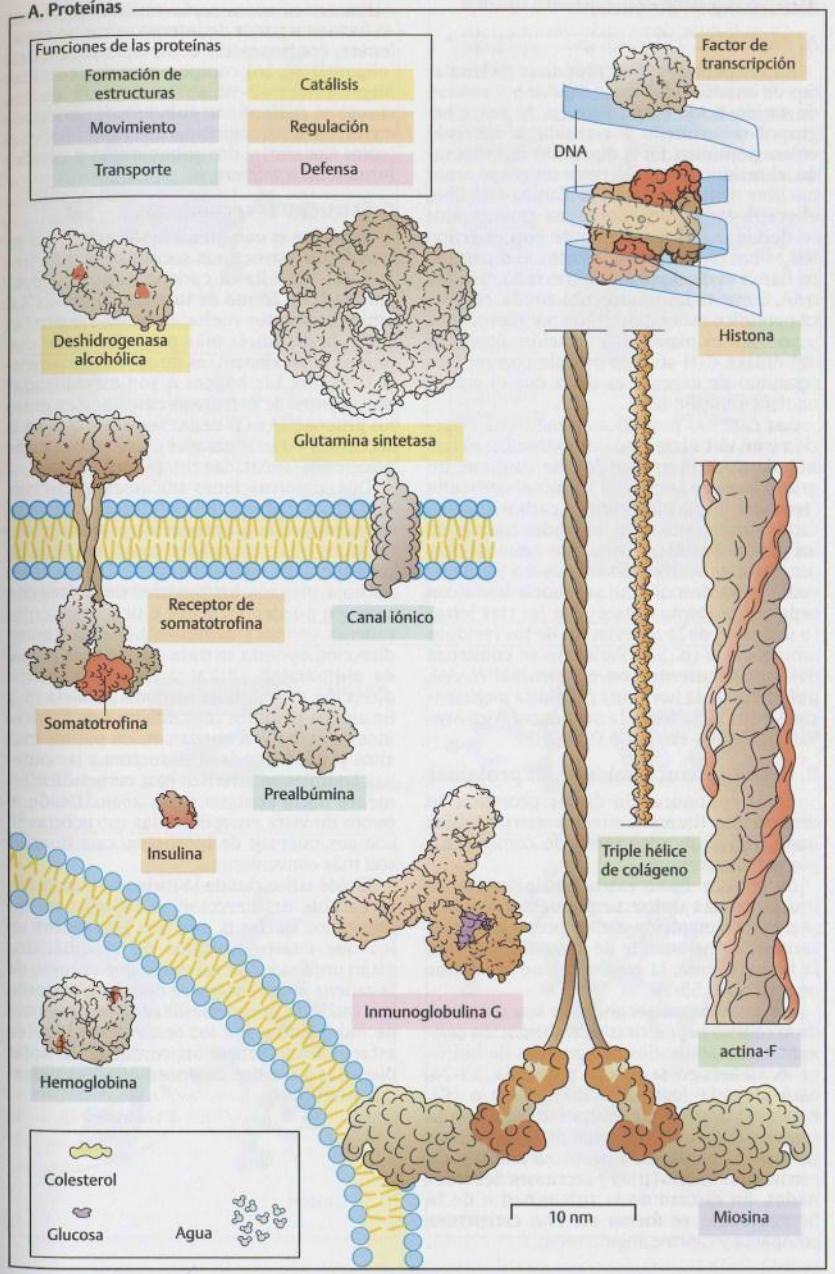
Proteínas de defensa. El sistema inmune protege al organismo de los gérmenes patógenos y de las sustancias extrañas. Como componente importante del sistema inmune se muestra la **inmunoglobulina tipo G (IgG);** como anticuerpo (p. 310), esta sustancia respalda la defensa inmunitaria específica.

Proteínas reguladoras. En las cadenas de señales bioquímicas las proteínas funcionan como compuestos de señal (hormonas) y también como receptores de hormonas. Como ejemplo se muestra el complejo formado entre la hormona de crecimiento **somatotropina** (p. 432) y su **receptor.** En este tipo de unión, los dominios extracelulares de dos moléculas de receptores se unen a una molécula de la hormona, lo que activa los dominios citoplasmáticos del complejo y facilita la transmisión de la señal hacia el interior de la célula (transducción de señales, p. 398). La hormona **insulina** (abajo a la izquierda) es analizada detalladamente en otras secciones (p. 428). En la regulación del metabolismo y en los procesos de diferenciación participan proteínas que se unen al DNA (*factores de transcripción*, p. 240 y ss.). La estructura y la función de las **proteínas activadoras de metabolitos** (arriba, derecha) y de otros factores de transcripción bacterianos han sido muy bien estudiadas.

Proteínas catalíticas. Con más de 2000 representantes conocidos, las *enzimas* constituyen el grupo más grande de proteínas (p. 72 y ss.). Las enzimas más pequeñas tienen una masa de 10-15 kDa. Las enzimas medianas como la **deshidrogenasa del alcohol** (arriba, izquierda) tienen 100-200 kDa, mientras que las más grandes como la **glutamina sintetasa,** que consta de 12 subunidades, puede llegar hasta 500 kDa.

Proteínas motoras. La acción conjunta de la actina y la miosina es responsable de la contracción muscular y de otros procesos de movimiento (p. 202 y 340). El hexámero **miosina** (derecha), con una longitud superior a los 150 nm, pertenece a las proteínas más grandes. Los filamentos de actina (**actina-F**) se obtienen por la polimerización de subunidades relativamente pequeñas (actina-G). La **tropomiosina**, asociada con la actina-F y otras proteínas, dirige la contracción muscular.

Proteínas almacenadoras (no incluidas en la ilustración). En vegetales se hallan proteínas almacenadoras especiales, que también son importantes para la nutrición humana, por ejemplo, el gluten del trigo. En los organismos animales las *proteínas musculares* constituyen un material de reserva que se puede movilizar en caso de necesidad. De este modo el ser humano se asegura la provisión de glucosa durante períodos de hambre prolongados, mediante la degradación de hasta 6 kg de proteínas musculares (p. 378).



Estructuras proteínicas

A. Péptidos

En los péptidos y las proteínas las unidades de aminoácidos están unidas por *enlaces de amida-ácido carboxílico* (p. 6) entre los grupos α-carboxilo y α-amida, el llamado **enlace peptídico**. En el **dipéptido** representado, el residuo de serina tiene un grupo amonio libre mientras que en la alanina está libre el grupo carboxílico. Como los aminoácidos se denominan primeramente con el grupo NH_3^+ libre (véase más adelante), el dipéptido se llama **seril-alanina** o, abreviado, Ser-Ala o SA. Como todas las uniones amida, el enlace peptídico está estabilizado por mesomería y por ello es *plano*. Una rotación alrededor del enlace C-N sólo es posible con un alto consumo de energía, es decir que el enlace *no tiene rotación libre*.

Las cadenas peptídicas tienen una *dirección* y en virtud de esto dos extremos: el terminal amino (**terminal *N***) que contiene un grupo amonio libre y el terminal carboxilo (**terminal *C***), formado por el carboxilato del último aminoácido. Las unidades básicas de los péptidos y las proteínas, los aminoácidos, por regla general están unidos en forma lineal y para describir su **secuencia** basta con ordenar de forma consecutiva las tres letras (o una sola) de la abreviatura de los residuos aminoácidos (p. 51). Para esto se comienza del lado izquierdo con el terminal *N*. Así, por ejemplo, la hormona peptídica *angiotensina II* (p. 338) tiene la secuencia Asp-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-Fel o DRVYIHPF.

B. Niveles estructurales de las proteínas

En la configuración de las proteínas se diferencian diversos niveles estructurales que serán explicados tomando como ejemplo la hemoglobina.

Se conoce como **estructura primaria** de una proteína a una *secuencia de aminoácidos* (**A**). En la ilustración está representada una secuencia proveniente de la subunidad α de la hemoglobina, la cual contiene los restos aminoácidos 53-74.

Las **estructuras secundarias** son *dominios de la cadena peptídica con conformación definida* (**C**) estabilizados por puentes de hidrógeno. La secuencia parcial precitada, 53-74, está plegada formando una *hélice α* (**C**). Recibe el nombre de **estructura terciaria** la *conformación tridimensional* de una proteína formada por elementos provenientes de estructuras secundarias y secciones desordenadas. En el caso de la subunidad α de la hemoglobina se forma así una estructura compacta y casi en ángulo recto.

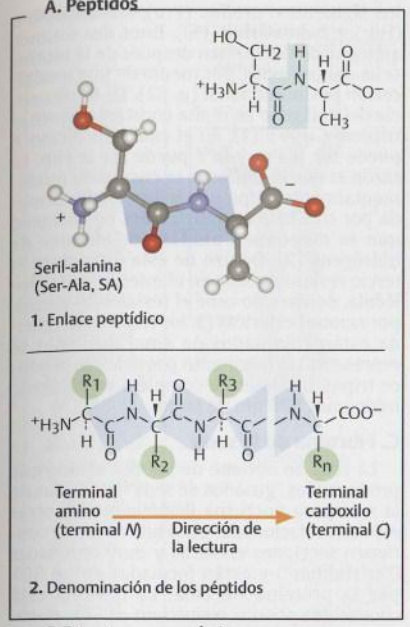
Estructura cuaternaria: muchas proteínas se forman a partir de interacciones no covalentes, configurando complejos simétricos (oligómeros). Los componentes de proteínas oligoméricas (2-12 en la mayoría de los casos) se denominan *subunidades* o *monómeros*. En la hemoglobina, dos subunidades α (color castaño) y dos subunidades β (verde) forman un *tetrámero*.

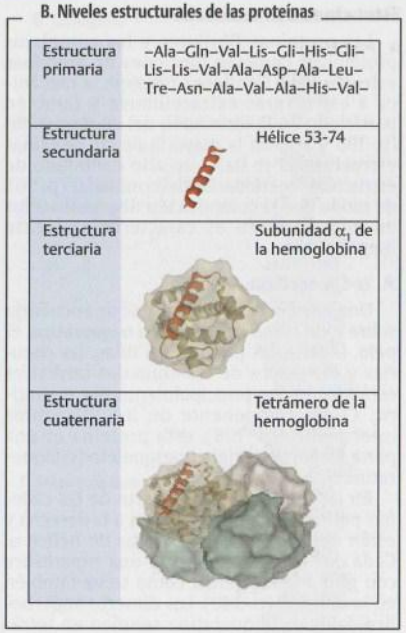
C. Estructuras secundarias

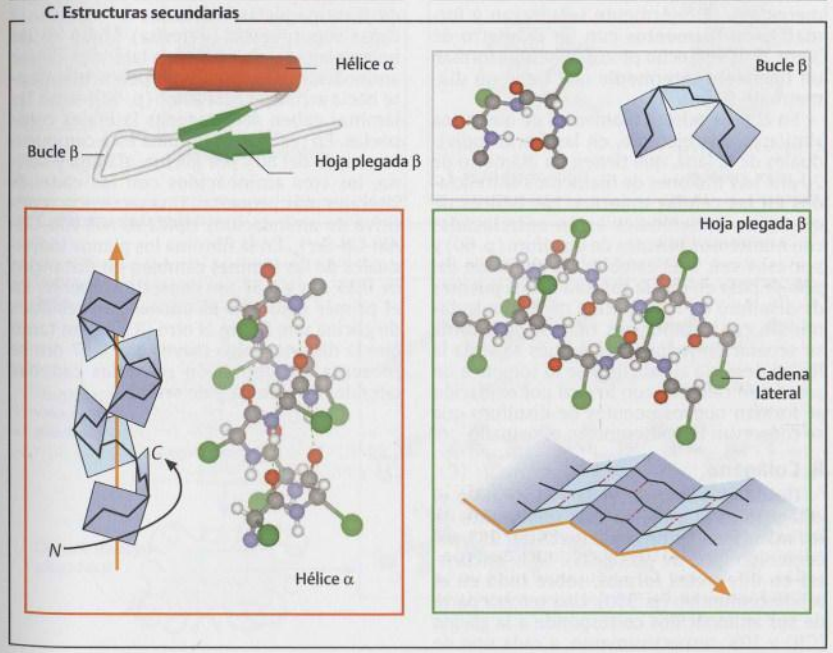
La **hélice α con giro a la derecha** (α_R) es una de las estructuras secundarias más frecuentes. En ella la cadena peptídica está enrollada en forma de tornillo, con unos 3,6 aminoácidos por vuelta; la *altura del giro* (es decir, la distancia más pequeña entre dos puntos equivalentes) es de aproximadamente 0,54 nm. Las hélices α son estabilizadas por *puentes de hidrógeno* casi lineales entre los grupos NH y CO de los residuos, que en la secuencia están separados entre sí por cuatro posiciones (señaladas con puntos verdes).

Dos conformaciones adicionales (casi rectas) de la cadena polipeptídica se llaman **hojas plegadas β** porque los planos de los péptidos están ordenados como una hoja de papel doblada regularmente. En la estructura en hoja plegada los puentes de hidrógeno también pueden formarse únicamente entre cadenas *vecinas* ("cordones"). Si éstos tienen dirección opuesta se trata de una **hoja plegada antiparalela** (β_a) y si tienen la misma dirección es una **hoja plegada paralela** (β_p). En ambos casos los plegamientos de los átomos de carbono α quedan en los puntos más altos y más bajos de la estructura y las cadenas laterales se alternan casi perpendicularmente hacia arriba o hacia abajo. Desde el punto de vista energético, las estructuras β_a con sus puentes de hidrógeno casi lineales son más convenientes.

En los sitios donde la cadena polipeptídica cambia de dirección se hallan comúnmente los **bucles β**, que son segmentos en los que cuatro residuos de aminoácidos están ordenados de tal modo que el curso de la cadena se invierte en la dirección opuesta. Los bucles β son estabilizados por puentes de hidrógeno entre los restos 1 y 4. Suelen estar ubicados entre los cordones de hojas plegadas β o entre cordones de hojas plegadas y hélices α.







Proteínas estructurales

Las proteínas fibrilares y los complejos proteínicos cumplen funciones de **proteínas estructurales**. Confieren resistencia mecánica a estructuras extracelulares y también participan en la formación del citoesqueleto (p. 198 y ss.). En la mayoría de las proteínas estructurales se halla un alto contenido de estructuras secundarias determinadas (p. 56), de modo que la composición de aminoácidos en ellas también es característica (véase luego).

A. α-Queratina

Una proteína estructural que se encuentra sobre todo como hélice α es la **α-queratina**. El pelo, la lana, las plumas, las uñas, las pezuñas y los cascos de los animales terrestres están formados principalmente por queratina. Como componente de los filamentos intermedios (p. 198), esta proteína es una parte importante del citoesqueleto (citoqueratina).

En las queratinas, gran parte de las cadenas polipeptídicas tienen giros a la derecha y están enlazadas en estructuras de hélice α. Cada dos cadenas se forma una *superhélice* con giro a la izquierda, como se ve también en la miosina (p. 340). Los dímeros superhelicoidales de la queratina se unen en tetrámeros que ulteriormente se agregan y forman **protofilamentos** con un diámetro de 3 nm. A su vez, ocho protofilamentos forman un **filamento intermedio** que tiene un diámetro de 10 nm.

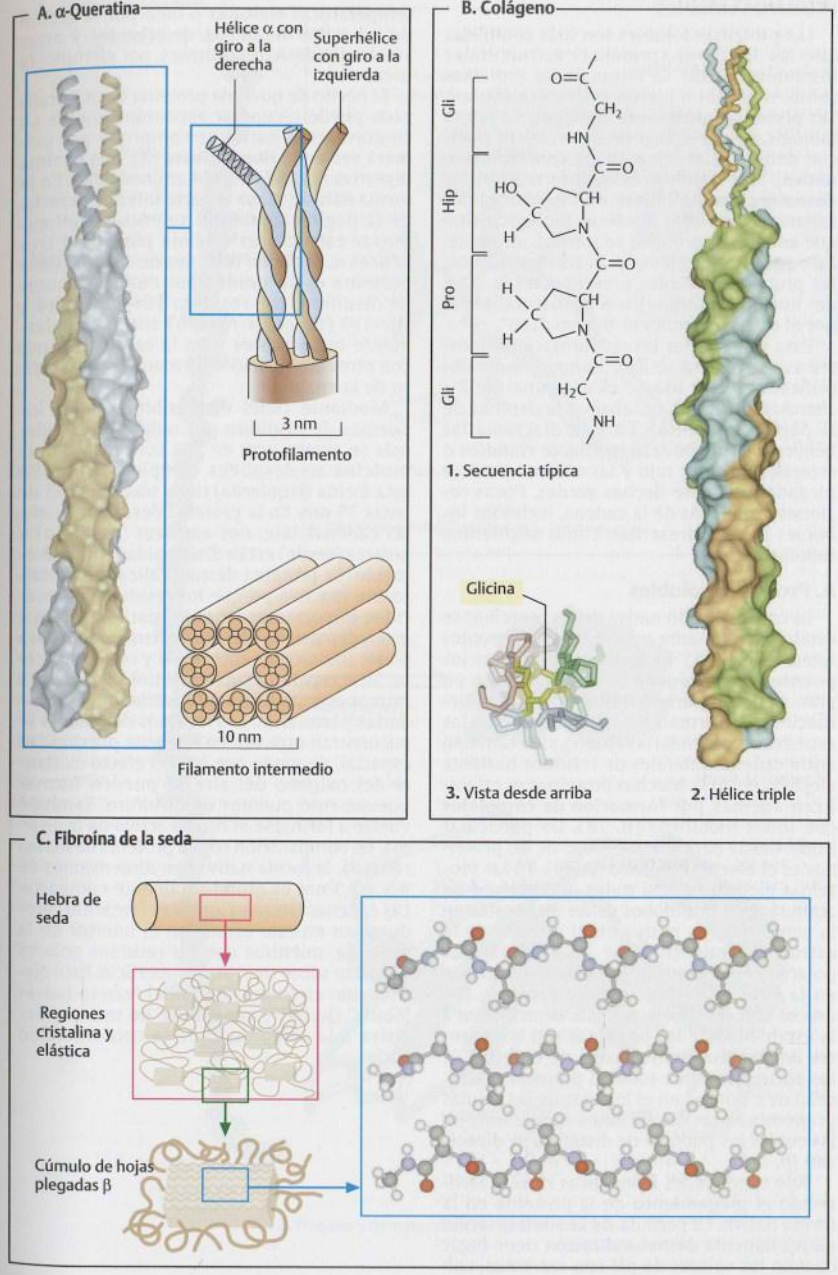
En el **pelo** existen filamentos de queratina similares. Por ejemplo, en las fibras individuales de la lana, que tienen un diámetro de 20 µm, hay millones de filamentos entrelazados en las células muertas. Las hélices de queratina individuales están entrelazadas con numerosos puentes de disulfuro (p. 60) y por esos son más estables. El *ondulado del pelo* se basa en que la ruptura de los puentes de disulfuro de la queratina mediante tratamiento con compuestos tiólicos determina su separación reductiva. Después se le da la forma deseada al cabello y se lo somete a un secado en caliente, con lo cual por oxidación se forman nuevos puentes de disulfuro que se conservan largo tiempo en el peinado.

B. Colágeno

Desde el punto de vista cuantitativo el colágeno es la proteína más importante de los mamíferos (representa cerca del 25% del contenido total de proteínas). Se lo encuentra en diferentes formas, sobre todo en el tejido conjuntivo (p. 350). Una tercera parte de sus aminoácidos corresponde a la *glicina* (Gli) y 10%, respectivamente, a cada uno de los siguientes: *prolina* (Pro), *hidroxiprolina* (Hip), e *hidroxilisina* (Hil). Estos dos últimos aminoácidos se forman después de la biosíntesis del colágeno, por medio de una *modificación postraduccional* (p. 62). En la secuencia del colágeno se repite constantemente el triplete Gli-X-Y (**1**), en el cual la posición X puede ser la Pro y la Y puede ser la Hip. La razón es que el colágeno se encuentra fundamentalmente como una **hélice triple** formada por tres hélices individuales de colágeno que se mantienen unidas por puentes de hidrógeno (**2**). Dentro de esta estructura el tercio restante queda en el interior de la molécula, donde sólo cabe el residuo de glicina, por razones estéricas (**3**, los residuos de glicina están coloreados de amarillo). Sólo se representa un fragmento pequeño de la hélice triple. La molécula completa de colágeno mide unos 300 nm de largo.

C. Fibroína de la seda

La seda se obtiene de los filamentos que producen los "gusanos de seda" (las larvas de la mariposa nocturna *Bombyx mori* y otras especies relacionadas). Los hilos de seda contienen secciones elásticas y muy ordenadas ("cristalinas") y están formadas en un 80% por la proteína **fibroína**. La fibroína está constituida por dos *estructuras de hoja plegada β* antiparalelas ordenadas en numerosas capas superpuestas (derecha). Como en las hojas plegadas las cadenas laterales de los aminoácidos se orientan perpendicularmente hacia arriba y hacia abajo (p. 56), entre las láminas caben sólo cadenas laterales compactas. En realidad la fibroína está compuesta en más del 80% por glicina, alanina y serina, los tres aminoácidos con las cadenas laterales más pequeñas. Una secuencia repetitiva de aminoácidos típica es $(Gli\text{-}Ala\text{-}Gli\text{-}Ala\text{-}Gli\text{-}Ser)_n$. En la fibroína los planos individuales de las láminas cambian en distancias de 0,35 nm y 0,57 nm consecutivamente. En el primer caso sólo se encuentran residuos de glicina uno frente al otro (R = H), en tanto que la distancia algo mayor que 0,57 nm se presenta por repulsión entre las cadenas laterales de alanina y de serina.



Proteínas solubles

Las proteínas solubles son más complejas que las fibrilares (proteínas estructurales insolubles; p. 58). La forma de las proteínas solubles es más o menos esférica (globular). Las **proteínas globulares** tienen en su forma biológicamente activa una estructura espacial definida (la denominada **conformación nativa**). Si se destruye esta conformación por **desnaturalización** (véase más adelante) desaparecerá no sólo el efecto biológico sino que además la proteína se tornará insoluble. Esto sucede, por ejemplo, al cocinar huevos: las proteínas solubles presentes en la clara del huevo (albúmina) son desnaturalizadas por el calor y generan el "huevo duro".

Para representar las conformaciones proteicas de manera visible (aunque muy simplificada) suele usarse el *diagrama de Richardson* (véase, p. ej., abajo a la derecha de la página siguiente). En este diagrama las hélices α se simbolizan mediante cilindros o espirales de color rojo y las cadenas de hoja plegada mediante flechas verdes. Pocas regiones ordenadas de la cadena, incluidos los bucles β, se representan como segmentos tubulares grises.

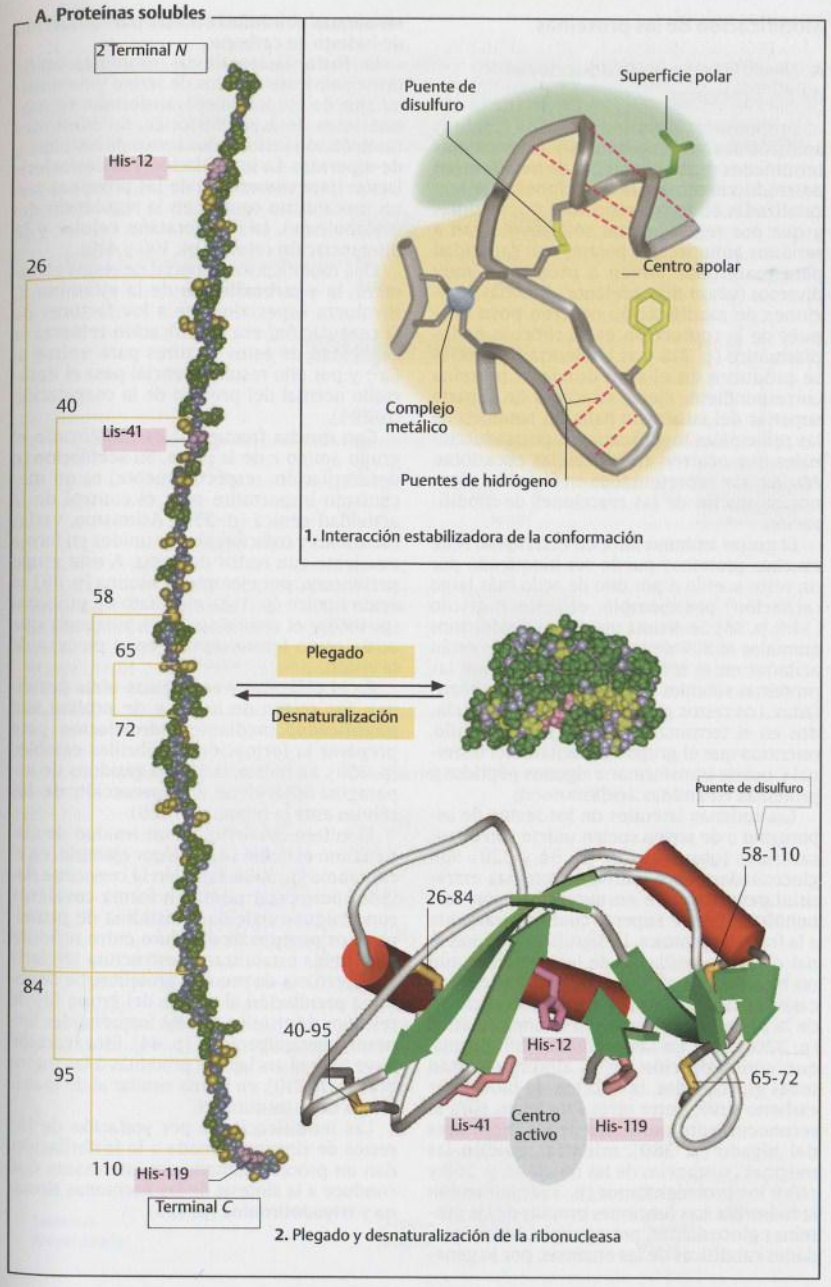
A. Proteínas solubles

La conformación nativa de las proteínas se estabiliza mediante una serie de diferentes interacciones (**1**). En todas las proteínas los **puentes de hidrógeno** (p. 6) participan en gran cantidad para mantener dicha conformación. Se forman no sólo dentro de las estructuras secundarias (p. 56), sino también entre cadenas laterales de residuos bastante alejados entre sí. Muchas proteínas se estabilizan además por **formación de complejos** con iones metálicos (p. 78). De particular importancia para la estabilidad de las proteínas es el **efecto hidrófobo** (p. 24). En las proteínas globulares casi todos los residuos de aminoácidos hidrófobos están dispuestas en la conformación nativa en el interior de la estructura, mientras que los aminoácidos polares se encuentran predominantemente en la superficie (véase más adelante). Los únicos enlaces covalentes que contribuyen a la estabilidad de las proteínas son los **puentes de disulfuro** entre restos de cisteína. Se los encuentra sobre todo en proteínas extracelulares, porque en el interior de las células predominan las condiciones reductoras, en las cuales los puentes de disulfuro se disuelven (p. 12).

Bajo condiciones fisiológicas resulta favorecido el **plegamiento** de la proteína en la forma nativa. La pérdida de la conformación nativa llamada **desnaturalización** tiene lugar cuando los valores de pH son extremos, con temperaturas elevadas o bien por la acción de solventes orgánicos, detergentes y otras sustancias desnaturalizantes, por ejemplo, la urea.

El hecho de que una proteína desnaturalizada puede recuperar espontáneamente su conformación nativa se comprobó por primera vez en la **ribonucleasa** (**2**), una enzima digestiva (p. 268) de 124 aminoácidos. En la forma nativa (véase la parte inferior derecha de la página siguiente) se encuentran extensas estructuras en hoja plegada y tres hélices α. Los ocho residuos de cisteína de la proteína están unidos por cuatro puentes de disulfuro. Los residuos His-12, Lis-14 e His-119 (de color rosado) son particularmente importantes para la catálisis. Junto con otros aminoácidos forman el *centro activo* de la enzima.

Mediante *tioles* es posible romper los puentes de disulfuro por reducción. Si además se agrega *urea* en alta concentración la proteína se despliega completamente. En esta forma (izquierda) tiene una longitud de hasta 35 nm. En la proteína desnaturalizada, las cadenas laterales apolares (amarillo) y polares (verde) están distribuidas equitativamente. La proteína desnaturalizada es totalmente inactiva porque los residuos aminoácidos importantes (rosado) para la catálisis están demasiado alejados entre sí como para poder interactuar entre ellos y con el sustrato. Si se separan la urea y el tiol se vuelven a formar espontáneamente estructuras secundarias y terciarias. Los residuos de cisteína se encuentran otra vez en estrecha proximidad espacial, de modo que bajo el efecto oxidante del oxígeno del aire se pueden formar nuevamente puentes de disulfuro. También vuelve a formarse el centro activo de la enzima. En comparación con la proteína desnaturalizada, la forma nativa con dimensiones de 4,5 × 2,5 nm es asombrosamente compacta. Las cadenas laterales apolares (amarillo) predominan en este estado en el interior de la proteína, mientras que los residuos polares se hallan sobre todo en la superficie. Esta distribución es consecuencia del "efecto hidrofóbico" (p. 28) y contribuye de manera decisiva a la estabilidad de la conformación nativa.



1. Interacción estabilizadora de la conformación

2. Plegado y desnaturalización de la ribonucleasa

Modificación de las proteínas

A. Modificación postraduccional de las proteínas

La modificación ulterior de los residuos aminoácidos en los péptidos y las proteínas terminados recibe el nombre de *modificación postraduccional*. Estas reacciones que son catalizadas en forma específica por enzimas y que por regla general sólo involucran a residuos aminoácidos polares con capacidad para reaccionar, sirven a propósitos muy diversos (véase más adelante). Muchas reacciones de modificación ocurren poco después de la traducción en el retículo endoplasmático (p. 218 y ss.), mientras que otras se producen en el sitio donde la proteína correspondiente ejerce su acción. En la parte superior del cuadro se halla un resumen de las principales modificaciones postraduccionales que ocurren en las células eucariotas. Abajo están representados en fórmulas algunos productos de las reacciones de modificación.

El grupo amino α libre en el *terminal N* de muchas proteínas puede ser bloqueado por un resto acetilo o por uno de acilo más largo (**acilación**) por ejemplo, el resto miristilo (14:0, p. 38). Se estima que en los organismos animales el 80% de todas las proteínas están aciladas en el terminal *N*, en tanto que las proteínas solubles generalmente están acetiladas. Los restos glutamato pueden ser ciclados en el terminal *N* a resto piroglutamilo, mientras que el grupo carboxilato del terminal *C* puede transformar a algunos péptidos y proteínas en aminas ácidas.

Las cadenas laterales de los restos de *asparagina* o de *serina* suelen unirse con oligosacáridos (**glucosilación**, ps. 34 y 220). Son glucosiladas sobre todo las proteínas extracelulares, situación en que la fracción carbohidrato puede superar cuantitativamente a la fracción proteica. La significación funcional de la glucosilación de las proteínas aún no ha sido totalmente aclarada. En muchos casos es necesaria para el plegado correcto de la proteína en el retículo endoplasmático (p. 220 y ss.). En las proteínas del plasma, que con excepción de la albúmina están todas glucosiladas, la fracción de hidrato de carbono sirve, entre otras funciones, para el reconocimiento por parte de los receptores del hígado (p. 280), mientras que en las mucinas (sustancias de las mucosas, p. 268 y ss.) y los proteoglucanos (p. 352) aumentan la hidrofilia. Las funciones propias de las proteínas glucosiladas, por ejemplo, las propiedades catalíticas de las enzimas, por lo general apenas son influenciadas por la fracción de hidrato de carbono.

La **fosforilación** de las proteínas atañe principalmente a restos de *serina* y de *tirosina*, que de esa forma se transforman en monoésteres de ácido fosfórico. En ocasiones también son fosforilados restos de *histidina* y de *aspartato*. La fosforilación y la desfosforilación (*interconversión*) de las proteínas son un mecanismo central en la regulación del metabolismo, la proliferación celular y la diferenciación celular (ps. 100 y 410).

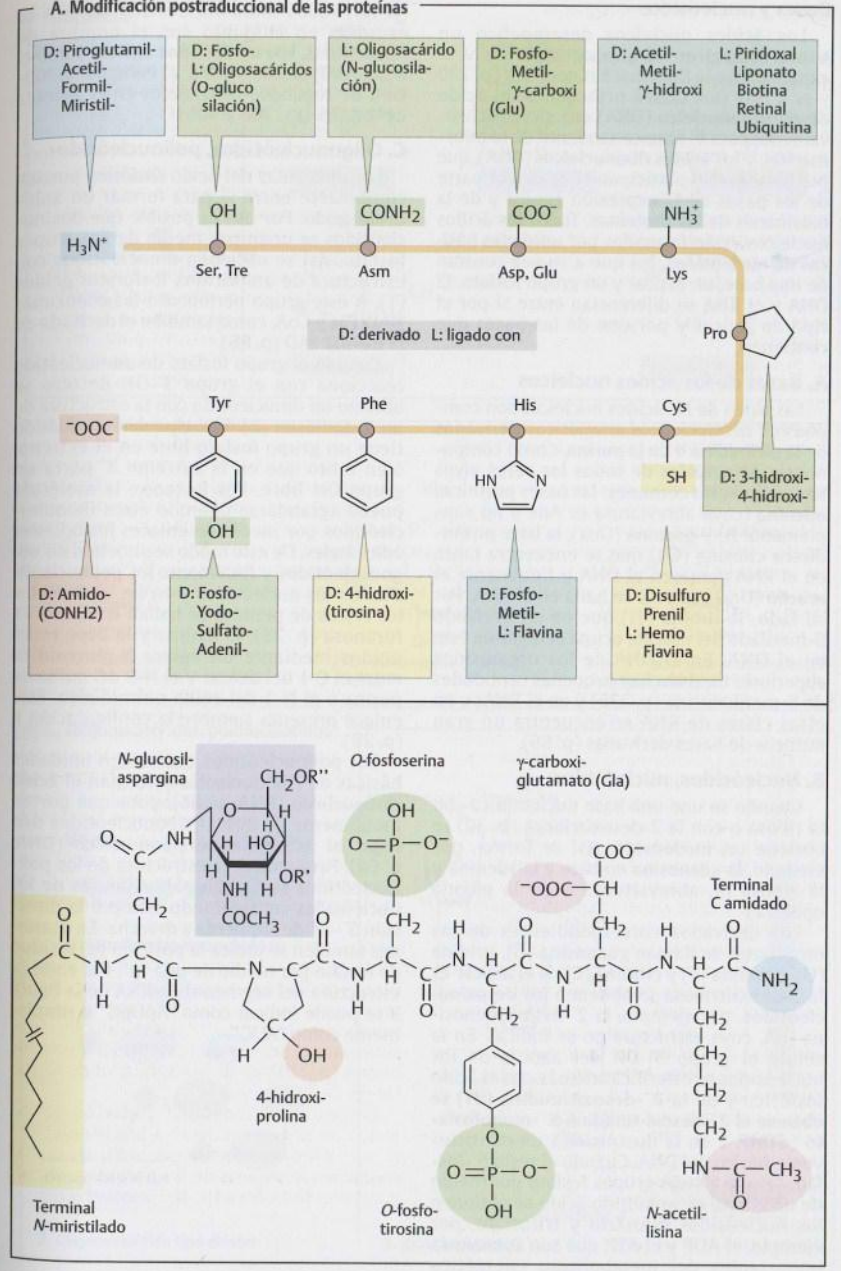
Una modificación especial de restos *glutamato*, la **γ-carboxilación** de la vitamina K, involucra especialmente a los factores de la coagulación; esa modificación refuerza la capacidad de estos factores para unirse al Ca^{2+} y por ello resulta esencial para el desarrollo normal del proceso de la coagulación (p. 294).

Con mucha frecuencia es modificado el grupo amino ε de la *lisina*. Su **acetilación** (o desacetilación, respectivamente) es un mecanismo importante para el control de la actividad génica (p. 235). Asimismo, varias *coenzimas* y *cofactores* están unidos en forma covalente con restos de lisina. A este grupo pertenecen, por ejemplo, la biotina (p. 88), el ácido lipoico (p. 112), el fosfato de piridoxal (p. 166) y el retinal (p. 368), sustancia que actúa como fotorreceptora en el proceso de la visión.

En el colágeno y en algunas otras proteínas, los restos de *lisina* y de *prolina* son modificados mediante **hidroxilación** para preparar la formación de fibrillas estables (p. 350). La hidroxilación de residuos de asparagina interviene en la reacción de las células ante la hipoxia (p. 126).

El enlace covalente de un residuo de cisteína con el hemo se halla, por ejemplo, en el citocromo (p. 122). También la coenzima flavina suele estar unida en forma covalente con residuos cisteína o histidina de proteínas. Los **puentes de disulfuro** entre residuos de cisteína estabilizan la estructura terciaria y cuaternaria de muchas proteínas. Se denomina **prenilación** al enlace del grupo SH de residuos de cisteína con los isoprenoides farnesol o geranilgeraniol (p. 44). Esta reacción sirve para el anclaje de proteínas a las membranas (p. 210), en forma similar al de la acilación de la terminal N.

Las modificaciones por **yodación** de los restos de *tirosina* sumada a la fosforilación, dan un proceso sumamente interesante que conduce a la síntesis de las hormonas **tiroxina** y **triyodotironina** (p. 426).



Bases y nucleótidos

Los ácidos nucleicos desempeñan un papel central en el almacenamiento y la expresión de la información genética (p. 230 y ss.). Hay dos clases principales: el **ácido desoxirribonucleico** (**DNA**) que sirve exclusivamente para el almacenamiento de la información, y los **ácidos ribonucleicos** (**RNA**), que por el contrario participan en la mayor parte de los pasos de la expresión génica y de la biosíntesis de las proteínas. Todos los ácidos nucleicos están formados por **unidades básicas de nucleótidos**, los que a su vez constan de una base, un azúcar y un grupo fosfato. El DNA y el RNA se diferencian entre sí por el tipo de azúcar y por una de las bases que contienen.

A. Bases de los ácidos nucleicos

Las bases de los ácidos nucleicos son compuestos heterocíclicos aromáticos derivados de la **pirimidina** o de la **purina**. Como componentes principales de todos los seres vivos hay cinco bases comunes: las bases purínicas **adenina** (cuya abreviatura es Ade y no simplemente A) y **guanina** (Gua), la base pirimidínica citosina (Cit) que se encuentra tanto en el RNA como en el DNA y finalmente el **uracilo** (Ura) que sólo se halla en el RNA. Por su lado, la **timina** (Ti) que es un derivado 5-metilado del uracilo, ocupa el lugar de éste en el DNA. En el DNA de los organismos superiores también hay pequeñas cantidades de 5-metilcitosina (p. 235) y en el RNAt y en otras clases de RNA se encuentra un gran número de bases derivadas (p. 66).

B. Nucleósidos, nucleótidos

Cuando se une una base nucleotídica con la ribosa o con la 2-desoxirribosa (p. 30) se obtiene un **nucleósido**. Así se forma, por ejemplo, la **adenosina** en base a la adenina y la ribosa (1, abreviatura: A en la página opuesta).

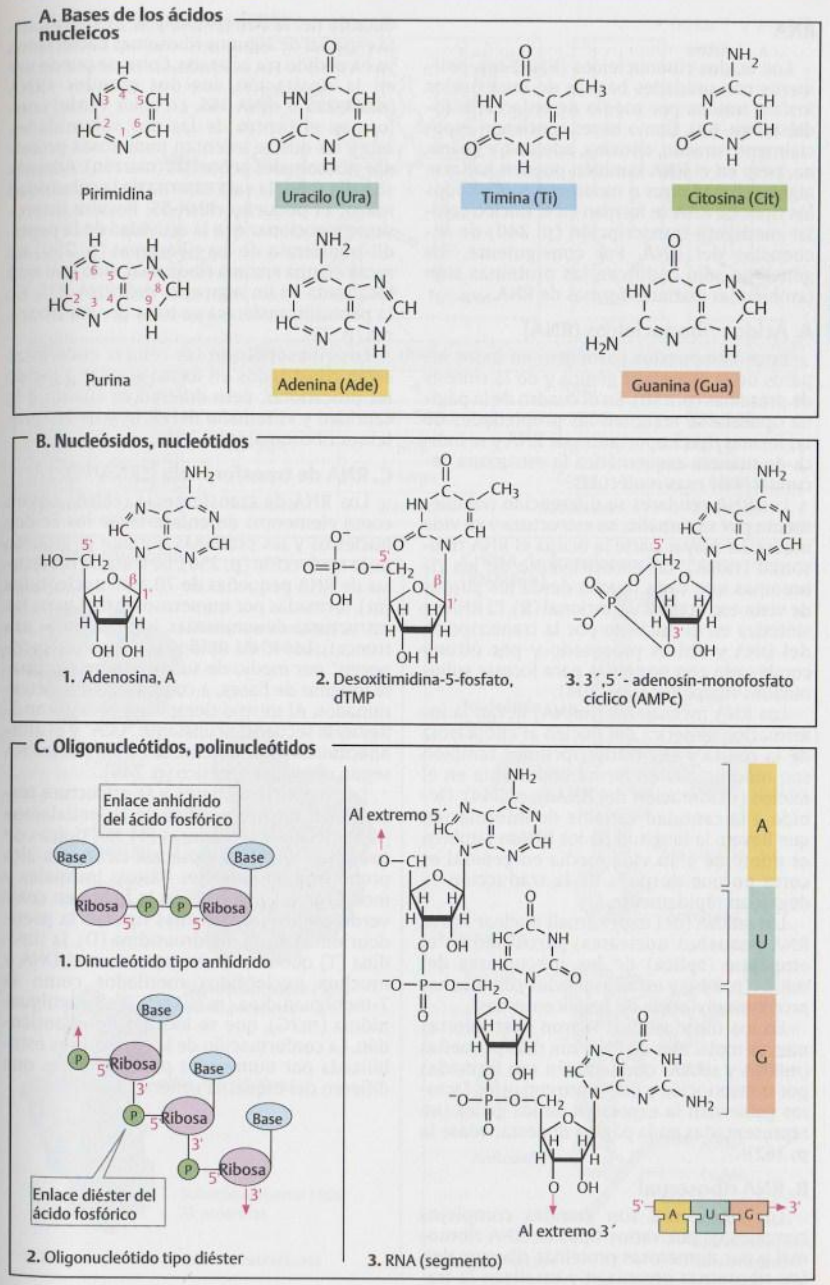
Los derivados correspondientes de las otras bases se llaman guanosina (G), uridina (U), timidina (T) y citidina (C). Si el azúcar es la 2-desoxirribosa se obtienen los **desoxinucleósidos**, por ejemplo, la 2´-desoxiadenosina (dA, cuya estructura no se indica). En la célula el grupo 5´-OH del azúcar de los nucleósidos se esterifica además con el ácido fosfórico y de la **2´-desoxitimidina (dT) se obtiene el 2´-desoxi-timidina-5´-monofosfato** (**dTMP, 2** en la ilustración), un constituyente básico del DNA. Cuando el resto 5´-fosfato se une a otros grupos fosfato por medio de un enlace de anhídrido ácido se obtienen los nucleósidos difosfato y trifosfato, por ejemplo, el ADP y el ATP, que son coenzimas importantes del metabolismo energético (p. 88) Todos estos nucleósidos-fosfatos se estudian en conjunto con el nombre de nucleótidos. Los **nucleótidos** cíclicos como el 3´,5´- AMP-cíclico (**AMPc, 3**) cumplen la función de segundos mensajeros en el sistema de señales (ps. 398 y 406).

C. Oligonucleótidos, polinucleótidos

Las moléculas del ácido fosfórico pueden combinarse entre sí para formar un anhídrido ácido. Por eso es posible que dos nucleótidos se unan por medio de sus grupos fosfato. Así se obtienen dinucleótidos con estructura de anhídridos fosfóricos ácidos (1). A este grupo pertenecen las coenzimas NAD(P)+ y CoA, como también el derivado de la flavina FAD (p. 86).

Cuando el grupo fosfato de un nucleótido reacciona con el grupo 3´-OH de otro se obtiene un dinucleótido con la estructura de un fosfodiéster (2). Este tipo de dinucleótido tiene un grupo fosfato libre en el extremo 5´en tanto que en el extremo 3´ porta un grupo OH libre. Por lo tanto, la molécula puede agrandarse uniendo otros mononucleótidos por medio de enlaces fosfodiéster adicionales. De este modo se obtienen los **oligonucleótidos** y finalmente los **polinucleótidos**. En los nucleósidos y en los nucleótidos los restos de pentosa se hallan en forma de furanosa (p. 28). El azúcar y la base están unidos mediante un **enlace N-glucosídico** entre el C-1 del azúcar y el N-9 del anillo de purina o el N-1 del anillo pirimidínico. Este enlace presenta siempre la configuración β (p. 28).

Los polinucleótidos que tienen unidades básicas de ribonucleótidos forman el **ácido ribonucleico** (**RNA**, p. 66), y los que portan monómeros de desoxirribonucleótidos dan lugar al ácido **desoxirribonucleico** (**DNA**, p. 68). Para indicar la estructura de los polinucleótidos se usan las abreviaturas de los nucleósidos considerando siempre la dirección 5´→3´ de izquierda a derecha. En ocasiones también se indica la posición del residuo de fosfato por medio de una "p". Por ende, la estructura del segmento de RNA de la figura **3** se puede indicar como "ApUpG" o simplemente como "AUG".



RNA

Los ácidos ribonucleicos (RNA) son polímeros con unidades básicas de nucleósidos fosfato unidos por medio de enlaces fosfodiéster (p. 64). Como bases contienen especialmente uracilo, citosina, adenina y guanina, pero en el RNA también pueden hallarse algunas bases raras o modificadas (**C**). Todos los tipos de RNA se forman en el núcleo celular mediante transcripción (p. 240) de secuencias del DNA. Por consiguiente, los genes no sólo codifican las proteínas sino también las distintas formas de RNA.

A. Ácidos ribonucleicos (RNA)

Estos compuestos participan en todos los pasos de la expresión génica y de la síntesis de proteínas (p. 230). En el cuadro de la página opuesta se resumen las propiedades de las formas más importantes de RNA y se indica de manera esquemática la estructura secundaria de esas moléculas.

Los RNA celulares se diferencian notablemente por su tamaño, su estructura y su vida media. La mayor parte la ocupa el RNA ribosomal (**rRNA**), un constituyente de los ribosomas que varía mucho desde los puntos de vista estructural y funcional (**B**). El RNA se sintetiza en el nucléolo por la transcripción del DNA y ahí es procesado y por último combinado con proteínas para formar subunidades ribosómicas (p. 204).

Los RNA mensajeros (**mRNA**) llevan la información genética del núcleo al citoplasma de la célula y sus transcripciones también son modificadas en forma importante en el núcleo (maduración del RNAm, p. 244). Debido a la cantidad variable de información que llevan, la longitud de los RNAm también es diferente y su vida media en general es corta porque después de la traducción se degradan rápidamente.

Los **snRNA** (del inglés small nuclear RNAs, RNA pequeños nucleares) participan en el empalme (splice) de los precursores del mRNA (p. 244) y están asociados con muchas proteínas en forma de "espliceosomas".

En los últimos años fueron descubiertas nuevas moléculas de RNA aún más pequeñas (**miRNA** y **siRNA**) que también son formadas por transcripción y que junto con otros factores gobiernan la expresión de los genes (no representadas en la página opuesta; véase la p. 262).

B. RNA ribosomal

Los ribosomas son grandes complejos compuestos por varios tipos de RNA ribosomal y por numerosas proteínas ribosomales. Los ribosomas organizan y catalizan la traducción del RNAm (p. 248 y ss.). La estructura espacial de algunos ribosomas bacterianos ya ha podido ser aclarada. Como se puede ver en la ilustración, los dos grandes rRNA (**rRNA-23S** o **rRNA-16S**, en color verde) conforman el centro de las dos subunidades sobre las que se asientan numerosas proteínas ribosomales pequeñas (marrón). Además se halla sobre la cara externa de la subunidad mayor el pequeño **rRNA-5S**. Resulta interesante mencionar que la actividad de la peptidil-transferasa de los ribosomas (p. 250) no recae en una enzima ribosomal, sino que está localizada en un segmento del rRNA-23S. En la peptidiltransferasa se trata de una ribozima (p. 72).

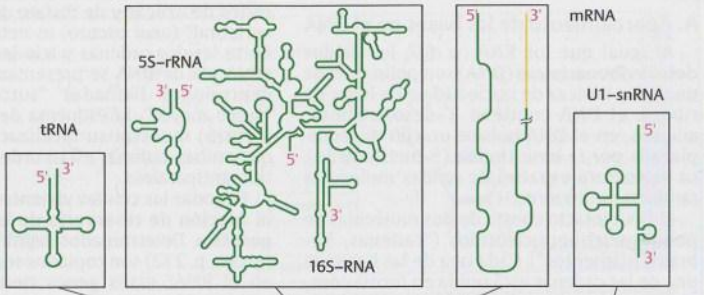
Los ribosomas de las células eucariotas están construidos en forma similar a los de las procariotas, pero difieren en cuanto a la cantidad y el tamaño del rRNA y de las proteínas ribosomales (p. 248).

C. RNA de transferencia (tRNA^{phe})

Los RNA de transferencia (**tRNA**) sirven como elementos de enlace entre los ácidos nucleicos y las proteínas durante el proceso de la traducción (p. 250). Se trata de moléculas de RNA pequeñas de 70 a 90 nucleótidos (nt), formadas por numerosos lazos (asas; las estructuras denominadas "stem-loop" = asa troncal). Los RNAt unidos al ribosoma "reconocen" por medio de su **anticodón**, por apareamiento de bases, a codones RNAm determinados. Al mismo tiempo, en el extremo 3´ llevan la secuencia constante "CCA" y el aminoácido correspondiente al codón del mRNA según el código genético (p. 246).

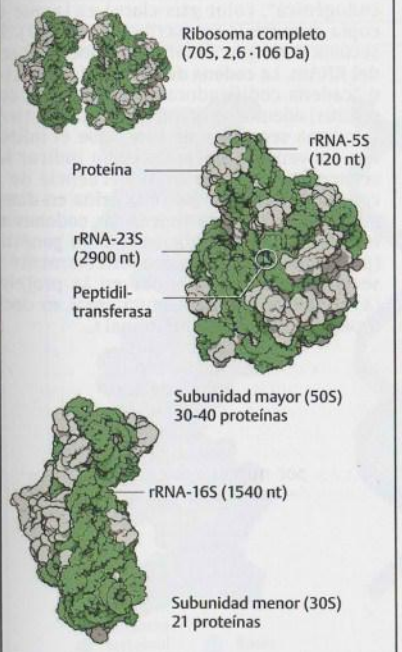
La secuencia de bases y la estructura terciaria del tRNA específico de la fenilalanina (tRNA^{phe}) de las levaduras (**1**) son típicas de todos los tRNA. La molécula tiene una alta proporción de unidades básicas inusuales y modificadas (indicadas en la figura en color verde oscuro). Entre ellas figuran la pseudouridina (Ψ), la dihidrouridina (D), la timidina (T) que sólo se encuentra en el DNA y muchos nucleótidos metilados como la 7-metilguanidina (m7G) o la 2´-O-metilguanidina (m2G), que se localiza en el anticodón. La conformación de la molécula es estabilizada por numerosos pares de bases que difieren del esquema general (**2**).

A. Ácidos ribonucleicos (RNA)



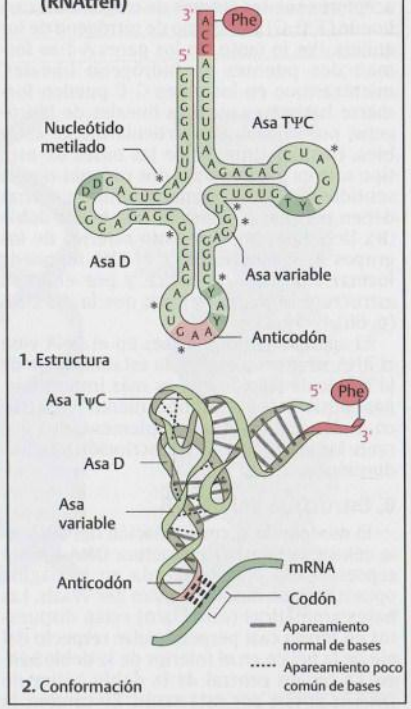
Tipo	tRNA	rRNA	mRNA	snRNA
Clases por célula	> 50	4	> 1000	~ 10
Longitud (b)	74–95	120–5000	400–6000	100–300
Proporción	10–20%	80%	5%	< 1%
Vida media	Larga	Larga	Corta	Larga
Función	Traducción	Traducción	Traducción	Empalme

B. RNA ribosomal



1. Estructura de los ribosomas bacterianos

C. RNA de transferencia (RNAtfen)



2. Conformación

DNA

A. Apareamiento de las bases en el DNA

Al igual que los RNA (p. 66) los **ácidos desoxirribonucleicos** (**DNA**) son polímeros de unidades básicas de nucleótidos. En lugar de ribosa, el DNA contiene 2´-desoxirribosa; además, en el DNA la base uracilo es reemplazada por la base timina (5-metiluracilo). La estructura espacial de ambas moléculas también es diferente.

El DNA intacto consta de dos moléculas de polidesoxirribonucleótidos ("cadenas, hebras o filamentos"). Cada una de las bases de una de las cadenas está unida en forma complementaria por medio de puentes de hidrógeno (p. 22) con una base de la otra cadena. De este modo, la adenina es complementaria de la timina y la guanina lo es de la citosina. Por lo tanto, en cada **par de bases** participan una purina y una pirimidina.

La complementariedad de la adenina y la timina (A, T) y de la guanina y la citosina (G, C) es fácil de entender si se observan los puentes de hidrógeno que se pueden formar entre las bases. Como dadores se consideran los grupos amino (en A, C y G). Los posibles aceptores son los átomos de oxígeno del carbonilo (T, C, G) y el átomo de nitrógeno de los anillos. Por lo tanto, en los pares A-T se forman dos puentes de hidrógeno lineales, mientras que en los pares G-C pueden formarse hasta tres puentes lineales de hidrógeno, por lo cual son particularmente estables. El apareamiento de las bases de este tipo sólo es posible si las dos cadenas tienen sentidos opuestos. Además, ambas cadenas deben enrollarse y formar una **hélice doble** (**B**). Debido al impedimento estérico de los grupos 2´-OH de la ribosa, el RNA no puede formar este tipo de hélice y por ende su estructura es menos regular que la del DNA (p. 66).

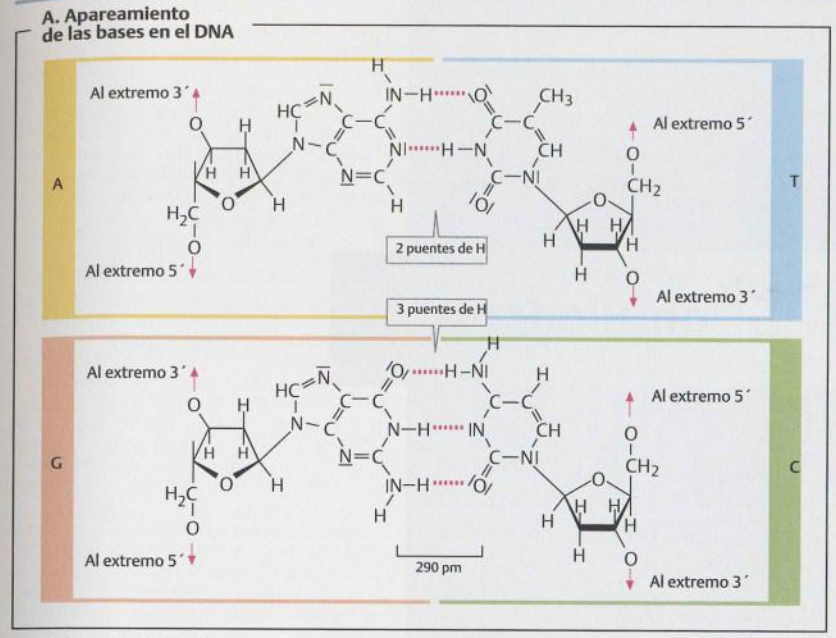
El apareamiento de bases en el DNA y en el RNA sirve no sólo para la estabilización de la molécula sino, lo que es más importante, para posibilitar el "reconocimiento" específico de los nucleótidos complementarios durante la replicación, la transcripción y la traducción (p. 238).

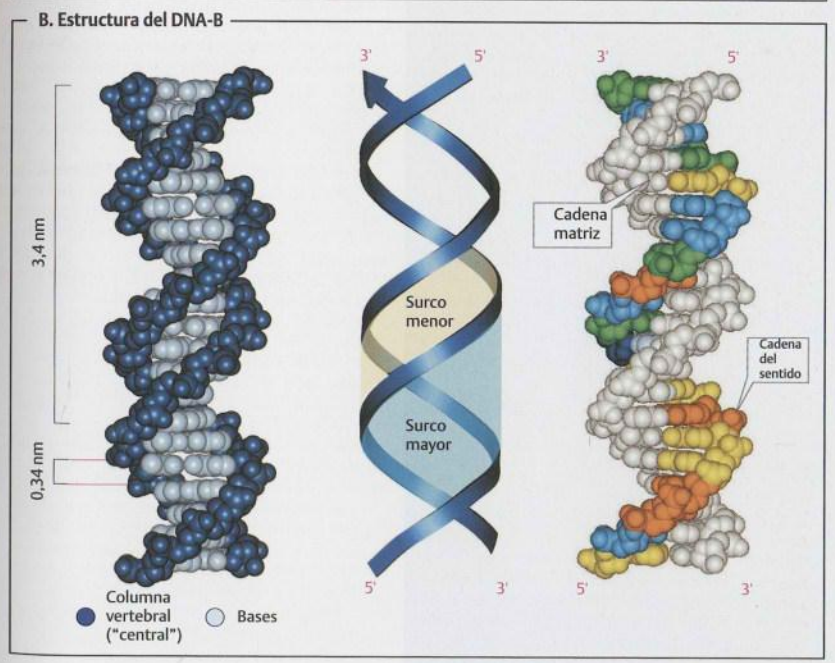
B. Estructura del DNA-B

El modelo de la conformación del DNA en la célula (la llamada estructura **DNA-B**) está representado a la izquierda en la página opuesta, como modelo de Van der Waals. Las bases aromáticas (azul claro) están dispuestas en forma casi perpendicular respecto del eje de la hélice en el interior de la **doble hélice**. La región central de la doble hélice de DNA es apolar por esta razón. En cambio, la superficie de la molécula en virtud de los restos de azúcar y de fosfato de la "columna vertebral" (azul oscuro) es netamente polar. Entre las dos cadenas y a lo largo de toda la molécula de DNA se presentan dos tipos de depresiones llamadas "surco menor" y "surco mayor". El esquema de la estructura (centro) muestra su localización y explica que ambas cadenas están ordenadas en sentido antiparalelo.

En todas las células vivientes el DNA tiene la **función de reservorio de la información genética**. Determinados segmentos del DNA (genes, p. 232) son copiados según necesidad en el RNA; estos genes tienen funciones estructurales o catalíticas propias o son utilizados como patrones para la síntesis de proteínas. En este último caso el DNA codifica la estructura primaria de las proteínas. El "idioma" utilizado tiene cuatro letras (A, T, C, G). Todas las 64 palabras ("codones") están formadas por tres letras (tripletes), que representan a uno de los 20 aminoácidos o bien señalan el final del "texto" (p. 246).

La ilustración de la derecha en la página opuesta explica que ambas cadenas no son equivalentes desde el punto de vista funcional. La **cadena matriz** (cadena [_] o "cadena codogénica", color gris claro) es la que se copia durante la transcripción (p. 240). Su secuencia es, por la tanto, complementaria del RNAm. La **cadena del sentido** (cadena [+] o "cadena codificadora", representada con colores) además del cambio de T por U, tiene la misma secuencia de bases que el mRNA. Por convención se ha decidido indicar las secuencias de bases como secuencia de la cadena del sentido del DNA, leída en dirección 5´→ 3´. Cuando se leen los codones en esta forma, con ayuda del código genético (p. 246) se puede conocer directamente la secuencia de aminoácidos en la proteína (**3**) en la dirección de lectura usual, es decir, desde el terminal N al terminal C.





Metabolismo

Conceptos generales

A. Biocatalizadores

Los **biocatalizadores** son sustancias biológicas encargadas de acelerar las reacciones químicas (véase p. 20). Casi todos los biocatalizadores son **enzimas**, es decir proteínas con un efecto catalítico. Existen asimismo ácidos ribonucleicos con capacidad catalítica, las **ribozimas**. El sistema metabólico funciona exclusivamente debido a que cada una de las células del organismo cuenta con una determinada cantidad de enzimas originadas genéticamente, lo que permite que se genere una sucesión de reacciones coordinadas (**rutas metabólicas**, véase p. 96 y ss.). Las enzimas también forman parte de diversos mecanismos de regulación, permitiendo así que el metabolismo se adapte a diferentes condiciones (véase p. 100 y ss.).

B. Especificidad de la catálisis enzimática

La mayor parte de las enzimas tiene un efecto altamente *específico* debido al tipo de reacción catalítica (**especificidad de efecto**) y al tipo de conexiones ("sustratos"), cuya transcripción es catalizada por estas enzimas (**especificidad de sustrato**). Las enzimas son además capaces de diferenciar entre estereoisómeros (véase p. 4) (**especificidad isomérica**). El recuadro de la siguiente página describe claramente los diferentes tipos de especificidad tomando como ejemplo una reacción redox (reacción reducción-oxidación).

En el proceso de degradación de la glucosa que se lleva a cabo dentro de la célula se forma *piruvato*, el anión de un 2-oxoácido (véase p. 130). En condiciones anaeróbicas y al unirse con la coenzima NADH (véase p. 86), el piruvato se reduce a *lactato*, el anión del 2-hidroxiácido respectivo. En condiciones aeróbicas, la reacción que se desencadena es precisamente la opuesta. Ambas transformaciones son catalizadas por la enzima **lactato deshidrogenasa**.

En lo que respecta a los sustratos, la enzima lactato deshidrogenasa no es completamente específica. Además del piruvato acepta también otros 2-oxoácidos o 2-hidroxiácidos de cadena corta. Tal y como se desprende de la tabla de la página siguiente, los parámetros cinéticos k_{cat} y k_m varían según el tipo de 2-oxoácidos que tengan que ser reducidos (véase p. 76 para comprender las diferentes magnitudes). El mayor efecto (expresado como cociente k_{cat}/k_m) se alcanza cuando la enzima entra en contacto con el piruvato (R=CH_3) mientras que el sustrato con la cadena más larga y ramificada (R=$-CH_2-CH[CH_3]_2$) sufre una transformación 200.000 veces menos efectiva.

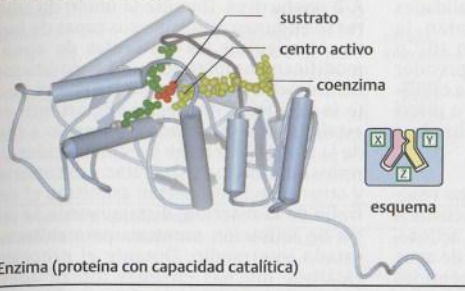
El lactato posee un centro quiral, por lo que existen dos *enantiómeros* (L-lactato y D-lactato). La reducción de piruvato a través de la L-lactato deshidrogenasa tiene un efecto estereoespecífico. En los animales, y como consecuencia de esta reducción, el organismo produce casi exclusivamente L-lactato, mientras que durante la fermentación bacteriana de ácido láctico se genera un D-enantiómero.

C. Clasificación de las enzimas

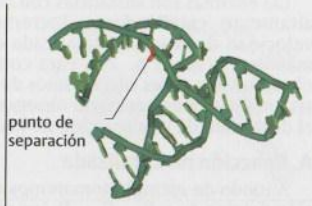
Actualmente se conocen más de 2000 tipos diferentes de enzimas. En un intento de *clasificarlas*, se desarrolló un esquema que incluye la *especificidad de efecto y la de sustrato*. Cada enzima está registrada en el catálogo de enzimas bajo un *número EC* de cuatro cifras. Estos números representan una clasificación progresivamente más específica: la primera cifra indica la pertenencia a uno de los seis **principales grupos** de enzimas, la siguiente define el subgrupo y así sucesivamente hasta llegar a la cuarta cifra, que indica el número de la nueva enzima obedeciendo un orden correlativo. Siguiendo esta línea, la lactato deshidrogenasa (**B**) lleva el número EC 1.1.1.27 (clase: 1 oxidorreductasa; subclase: 1.1 grupo CH-OH como donante de electrones; sub-subclase: 1.1.1 NAD(P)$^+$ como aceptador). En cada una de las seis clases de enzimas se encuentran aquellas que tienen una especificidad de efecto similar. La tabla muestra la clasificación de las enzimas, sus nombres, los diferentes tipos de reacciones catalizadas y algunas de las subclases más importantes.

Las **oxidorreductasas** (*clase 1*) catalizan reacciones redox, es decir la transferencia de electrones entre sistemas redox. Las **transferasas** (*clase 2*) son las encargadas de transferir otros grupos tales como los aminos y los restos de fosfato. Tanto las oxidorreductasas como las transferasas necesitan siempre la presencia de coenzimas (véase p. 86 y ss.). Las **hidrolasas** (*clase 3*) también transfieren grupos, pero el aceptador no es una coenzima sino una *molécula de agua*. Las **liasas** (*clase 4*), también llamadas "sintasas", según el sentido en el que se produzca la reacción, catalizan la división o formación de conexiones químicas, proceso en el cual se generan o desaparecen duplicados. Las **isomerasas** (*clase 5*) desplazan grupos dentro de una molécula sin modificar la fórmula sumatoria del sustrato. Las reacciones de unión catalizadas por medio de las **ligasas** ("sintetasas", *clase 6*) son endergónicas (véase p. 16) y, por lo tanto, energéticas a la división del nucleósido trifosfato (generalmente ATP).

A. Biocatalizadores



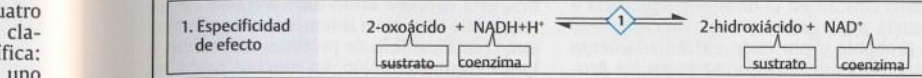
1. Enzima (proteína con capacidad catalítica)



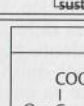
2. Ribozima (RNA con capacidad catalítica)

B. Especificidad de la catálisis enzimática

1. Especificidad de efecto

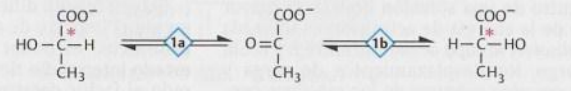


2. Especificidad de sustrato



R	rel. k_{cat}	K_m (mM)
$-CH_3$	100	0,09
$-H$	60	3,2
$-CH_2-CH_3$	50	0,6
$-CH_2-CH_2-CH_3$	6	1,9
$-CH_2-CH(CH_3)_2$	0,02	3,6

3. Especificidad isomérica



L-lactato — Piruvato — D-lactato

1a L-lactato deshidrogenasa — **1b** D-lactato deshidrogenasa

C. Clasificación de las enzimas

Clase	Tipo de reacción	Subclases importantes
1 oxidorreductasas	Ared + Box ⇌ Ared + Box	Deshidrogenasas, oxidasas, peroxidasas, oxigenasas
2 transferasas	A – B + C ⇌ A + B – C	C_1-transferasas, glucosiltransferasas, aminotransferasas, fosfotransferasas
3 hidrolasas	A + H_2O ⇌ A – H + B – OH	Esterasas, glucosidasas, peptidasas, amidasas
4 liasas ("sintasas")	A + B ⇌ A – B	C-C-liasas, C-O-liasas, C-N-liasas, C-S-liasas
5 isomerasas	A ⇌ A'	Epimerasas, *cis-trans*-isomerasas, transferasas intramoleculares
6 ligasas ("sintetasas")	A + B + ATP ⇌ A + B + ADP + P_i	C-C-ligasas, C-O-ligasas, C-N-ligasas, C-S-ligasas

Catálisis enzimática

Las enzimas son sustancias con cualidades altamente **catalizadoras**. Incrementan la velocidad de reacción catalizada en 10^{15} o más veces (véase p. 20). Para comprender cómo funcionan los mecanismos de la catálisis enzimática es necesario observar a priori el desarrollo de una reacción no catalizada.

A. Reacción no catalizada

A modo de ejemplo tomaremos una reacción del tipo A + B → C + D. Los reactivos A y B se encuentran en una solución acuosa, rodeados por una capa de moléculas de agua (**capa de hidrato**), y se desplazan en sentidos aleatorios según el desplazamiento del calor. Se produce una reacción si y sólo si ambos reactivos chocan en la dirección adecuada y necesaria para generar una reacción, algo poco probable y, por ende, extremadamente inusual. Antes de transformarse en los productos C + D, el **complejo ternario** *A-B* debe superar un **estado intermedio**. Para que esto se produzca es necesario, a su vez, que exista una fuerte *energía de activación* E_a (véase p. 20). Esto ocurre con menor frecuencia aún, ya que sólo algunos complejos ternarios A-B liberan la suficiente cantidad de energía como para alcanzar este estado intermedio.

Dentro de una solución líquida, la mayor parte de la energía de activación es utilizada para *disolver la capa de hidrato* entre A y B. Sin embargo, los desplazamientos de carga y otros *procesos químicos* de los reactivos contribuyen también a disminuir el efecto de dicha energía. Estas limitaciones, junto a la falta de catalizadores, generan que la transformación se produzca únicamente en ocasiones excepcionales y que la velocidad de reacción v sea mínima, incluso cuando la transformación es termodinámicamente posible, es decir cuando $\Delta G < 0$ (véase p. 16 y ss.)

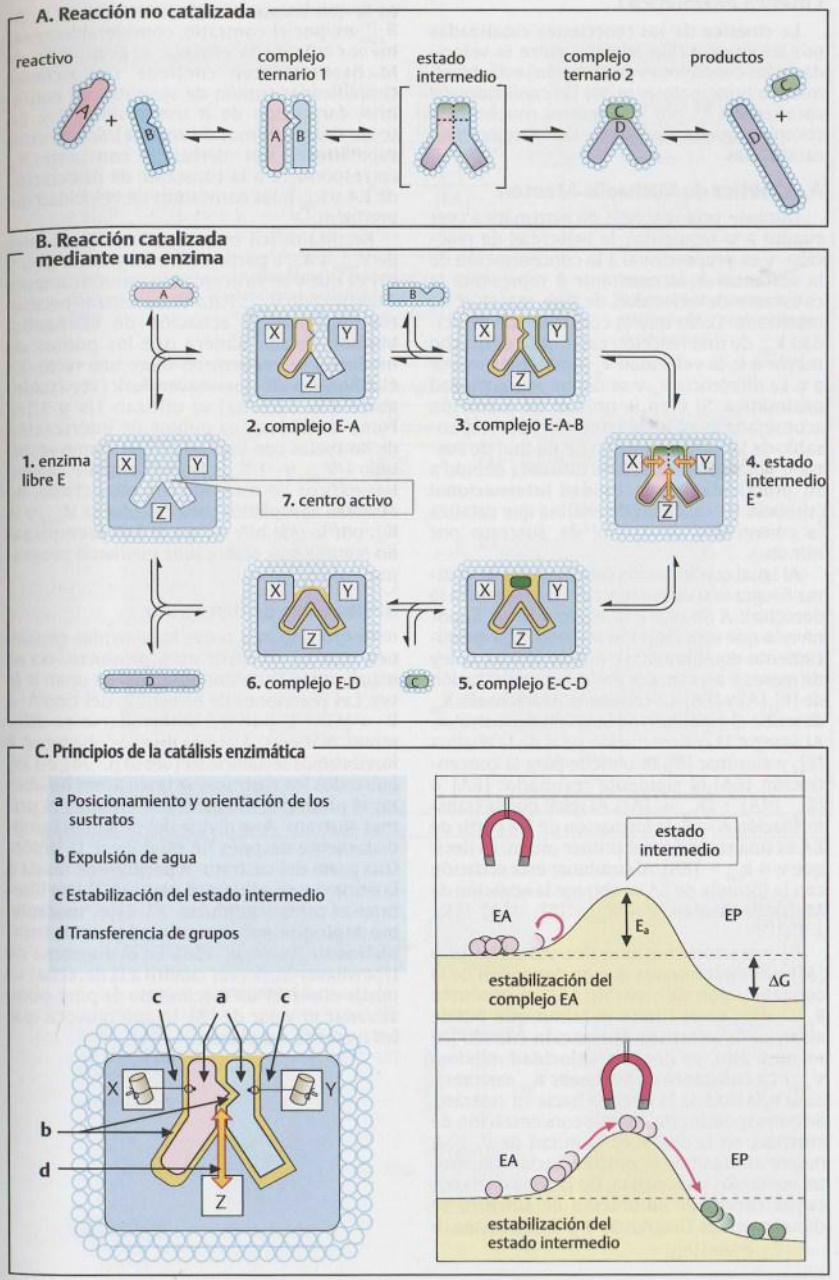
B. Reacción catalizada mediante una enzima

En el *mecanismo* descrito anteriormente, la unión de los sustratos A y B sigue un orden secuencial al igual que la liberación de los productos C y D. Algunas reacciones obedecen a otro tipo de mecanismo, el "*mecanismo de ping-pong*" (véase p. 76).

Las enzimas pueden unir los reactivos (específicamente sus *sustratos*) en el **centro activo**, proceso en el cual los sustratos se orientan en una *posición* que les permite alcanzar el estado intermedio (**4**). Por lo tanto, el **posicionamiento y la orientación de los sustratos** incrementan drásticamente la probabilidad de que se generen complejos A-B *productivos*. Durante la unión de sustratos se eliminan asimismo sus capas de hidrato. Al **expulsar las moléculas de agua** se modifican completamente las condiciones dentro del centro activo de la enzima durante la catálisis. Otro factor importante es la **estabilización del estado intermedio** a través de la interacción entre los aminoácidos y los restos de proteína y sustratos. Las coenzimas y otros cofactores afectan asimismo el desarrollo de la reacción, disminuyendo la energía de activación necesaria para alcanzar el estado intermedio. Durante el proceso de catálisis, muchas enzimas toman además grupos de los sustratos o bien los liberan. Se produce con frecuencia un *traspaso de protones*. Esta **catálisis ácido-base** a través de las enzimas es considerablemente más efectiva que el intercambio de protones con ácidos y bases en una solución. En muchos casos, en el transcurso del ciclo catalítico se produce una unión covalente transitoria entre algunas agrupaciones químicas y los restos de aminoácidos de la enzima. Este efecto se denomina **catálisis covalente** (véase p. ej., las transaminasas, p. 166).

C. Principios de la catálisis enzimática

Si bien resulta difícil estimar cuantitativamente el impacto de cada uno de los efectos catalíticos, el poder de **estabilización del estado intermedio** de la enzima es considerado el factor determinante por excelencia. Lo que determina la efectividad de la catálisis no es la unión de los *sustratos* (se elevaría la energía de activación de la reacción en lugar de disminuir) sino la del *estado intermedio*. La extrema afinidad de algunas enzimas por análogos del estado intermedio es una clara prueba de esto. Para justificarlo basta una simple analogía mecánica (ver cuadro de la derecha): para desplazar un grupo de esferas metálicas (reactivos) de la posición EA (estado del sustrato) a la EP (estado del producto), pasando por un estado intermedio a mayor altura energética, es necesario ordenar los imanes (catalizador) de tal manera que la fuerza de atracción no afecte a EA (imagen superior) sino al estado intermedio (imagen inferior).



Cinética enzimática I

La **cinética** de las reacciones catalizadas por las enzimas (la relación entre la velocidad y las condiciones de reacción) está determinada principalmente por las *cualidades del catalizador*. Es por ello que es mucho más compleja que la cinética de las reacciones no catalizadas.

A. Cinética de Michaelis-Menten

Durante una reacción no enzimática (ver cuadro a la izquierda), la velocidad de reacción v es proporcional a la concentración de la sustancia A. La constante k representa la constante de velocidad de una reacción no catalizada. Dado que la constante de velocidad k_{cat} de una reacción catalizada es mucho mayor a k, la velocidad v_e también es mayor a v. La diferencia v_e-v se denomina **actividad enzimática**. Si bien la unidad de medición aconsejada es el **katal** (símbolo kat; responsable de la transformación de un mol de sustrato por segundo), la más utilizada debido a su practicidad es la **Unidad Internacional** (símbolo U, cantidad de enzima que cataliza la conversión de 1µmol de sustrato por minuto).

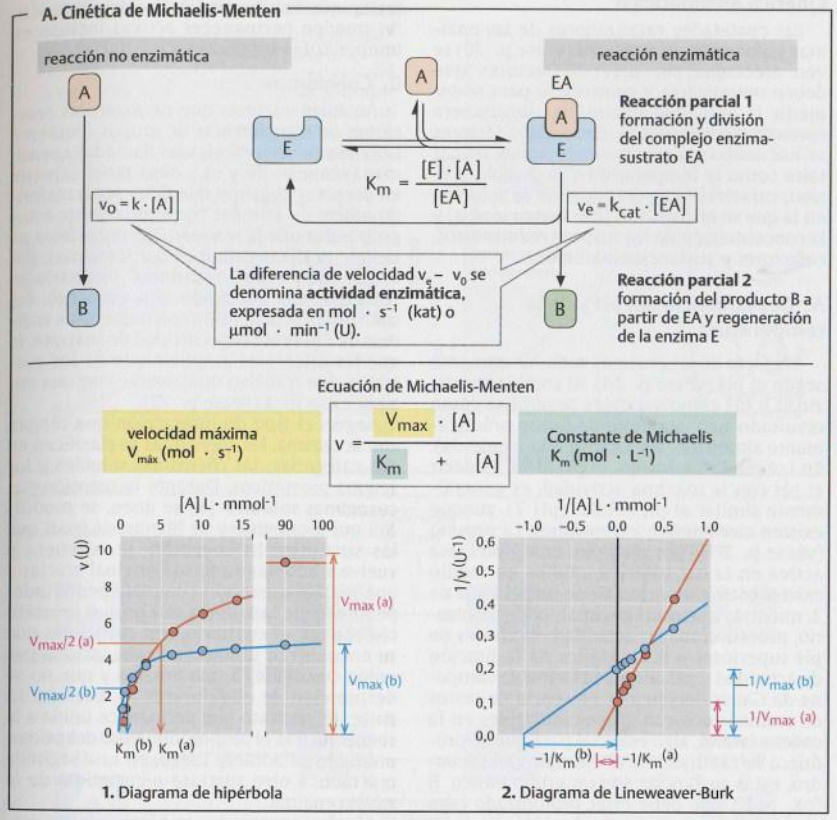
Al igual que todos los catalizadores, la enzima E logra una nueva reacción (ver cuadro a la derecha): A se une a la enzima libre. Suponiendo que esta reacción se encuentra químicamente equilibrada, se puede aplicar la ley de masas y asociar, por ende, la concentración de [E], [A] y [EA]. La **constante de Michaelis** K_m describe el equilibrio de la unión de sustratos. Al agregar la concentración total de la enzima $[E]_g$ y eliminar [E], se obtiene para la concentración [EA] el siguiente resultado: $[EA] = [E]_g \cdot [A] / (K_m + [A])$. Al igual que la transformación A → B, la formación de B a partir de EA es una reacción del primer orden, es decir que $v = k_{cat} \cdot [EA]$. Al combinar esta ecuación con la fórmula de EA se obtiene la **ecuación de Michaelis-Menten**: $v = k_{cat} \cdot [E]_g \cdot [A] / (K_m + [A])$.

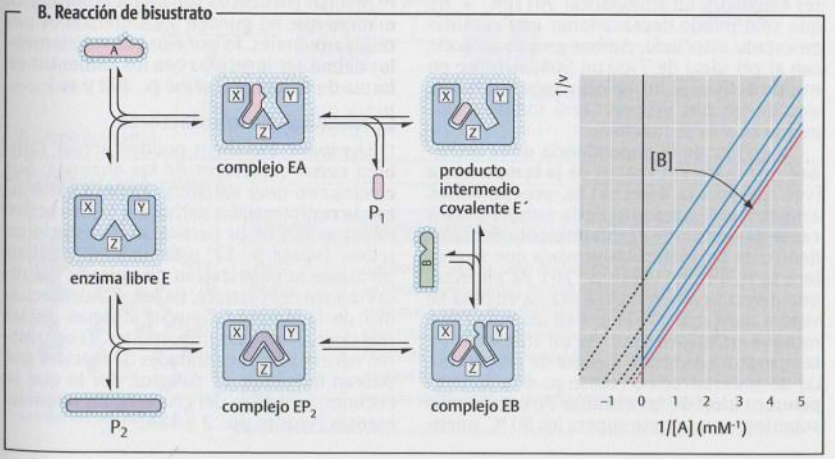
La ecuación contiene dos *variables* (v y [A]) y dos *parámetros* que no dependen de la concentración de sustrato [A]: el producto $k_{cat} \cdot [E]_g$ es el límite máximo que puede alcanzar la velocidad de reacción cuando [A] es muy alto, es decir la **velocidad máxima** $V_{máx}$. La **constante de Michaelis** K_m caracteriza la *afinidad* de la enzima hacia su sustrato. Se corresponde con aquella concentración de sustrato, en la cual v es la mitad de $V_{máx}$. A *mayor* afinidad de la enzima hacia el sustrato, *menor* K_m y viceversa. De las dos enzimas, cuyas *curvas de saturación de sustrato* se dibujan en los Diagramas **1** y **2**, la enzima b es la que mayor afinidad tiene hacia A. Su $V_{máx}$ es, por el contrario, considerablemente menor a la de la enzima a. El modelo de Michaelis-Menten contiene suposiciones simplificadas (unión de sustratos en equilibrio, formación de B irreversible, E y EA como únicas formas de enzima). *Sólo si estas suposiciones son ciertas*, la constante K_m corresponderá a la constante de disociación de EA y k_{cat} a las constantes de velocidad del producto.

Resulta difícil extraer valores confiables de $V_{máx}$ y K_m a partir de los diagramas de v y [A] ya que v se va acercando asintóticamente a la curva de $V_{máx}$. Para evitar esto es necesario modificar la ecuación de Michaelis-Menten de tal manera que los puntos de medición se encuentren sobre una *recta*. En el **diagrama de Lineweaver-Burk** (ver cuadro abajo a la derecha) se utilizan 1/v y 1/[A] como variables. Los puntos de intersección de las rectas con los ejes arrojan como resultado $1/V_{máx}$ y $-1/K_m$, respectivamente. Si bien los gráficos de este tipo son muy claros, no resultan apropiados para calcular la $V_{máx}$ y la K_m, por lo que hoy en día se han reemplazado por cuadros elaborados mediante programas informáticos.

B. Reacción de bisustrato

Pese a que casi todas las enzimas contienen más de un sustrato o producto, no es usual que más de dos sustratos se unan *a la vez*. Las reacciones de bisustrato del tipo A + B → C + D pueden desarrollarse se diferentes maneras. Algunas de ellas obedecen a *mecanismos secuenciales* (véase p. 74), en los que todos los sustratos se unen antes de liberar el producto, mientras que en otras el primer sustrato A se divide del producto inmediatamente después de producirse la unión. Una parte del sustrato A permanece unida a la enzima y se adhiere al sustrato B tras liberarse el primer producto P1. Este **"mecanismo de ping-pong"** es el utilizado por las *transaminasas* (véase p. 166). En el diagrama de Lineweaver-Burk (ver cuadro a la derecha) se puede observar un mecanismo de ping-pong al variar el valor de [B], lo que provoca que las rectas se desplacen.





Cinética enzimática II

Las cualidades catalizadoras de las enzimas y, por ende, su actividad (véase p. 76) se ven afectadas por diversos factores que deben optimizarse y controlarse para poder medir la actividad enzimática de manera correcta y consecuente. Entre estos factores se encuentran algunas dimensiones físicas tales como la temperatura y la posible presión, características químicas de la solución en la que se encuentran (pH, fuerza iónica) y la concentración de los respectivos sustratos, cofactores y sustancias inhibidoras.

A. Dependencia del pH y de la temperatura

El efecto de las enzimas varía fuertemente según el pH (véase p. 14). Al combinar actividad y pH como variables se obtiene como resultado una *campana de Gauss* prácticamente simétrica (ver cuadro a la izquierda). En las células animales, el **pH ideal**, es decir el pH con la máxima actividad, es generalmente similar al pH celular (pH 7), aunque existen ciertamente excepciones. La *pepsina* (véase p. 268) por ejemplo, una proteinasa activa en la luz gástrica, que es un medio extremadamente ácido, tiene un pH ideal de 2, mientras que otras enzimas, por el contrario, muestran mayor actividad en niveles de pH superiores a 9. La gráfica de la función de actividad y pH adopta la forma de campana de Gauss debido a la presencia de restos de aminoácidos con grupos ionizables en la cadena lateral, algo esencial para que se produzca la catálisis. En el ejemplo del recuadro, estas sustancias son un grupo básico B (pK_a = 8), que debe estar protonizado para ser efectivo, y un aminoácido AH (pK_a = 6), que sólo puede desencadenar una catálisis en estado disociado. Ambos grupos se acercan al pH ideal de 7 en un 90%, siempre en estado activo. Si los valores suben o bajan, uno de los dos grupos caerá indefectiblemente en estado inactivo.

La gráfica de la **dependencia** de la actividad enzimática respecto **de la temperatura** (ver cuadro a la derecha) es, generalmente, asimétrica. El aumento de la temperatura a causa de un mayor desplazamiento del calor dentro de las moléculas provoca que se acelere la reacción (véase p. 20). Al alcanzar una determinada temperatura, la enzima se vuelve inestable por lo que su actividad disminuye drásticamente en un intervalo de temperatura reducido a causa de un proceso de desnaturalización (véase p. 60). La *temperatura ideal* de las enzimas de organismos superiores raramente supera los 50 °C, mientras que las enzimas de las bacterias termófilas pueden permanecer activas incluso en temperaturas superiores a los 100 °C.

B. Coenzimas

Aquellas enzimas que catalizan las reacciones de transferencia de grupos requieren la ayuda de unas moléculas llamadas **coenzimas** (véase p. 86 y ss.), cuya tarea consiste en preparar el grupo que debe ser transferido o bien en asimilar transitoriamente estos grupos durante la reacción. Las coenzimas no tienen un efecto catalítico por sí mismas, por lo que el término "*cosustratos*" resultaría en realidad más adecuado. Sin embargo, las coenzimas actúan junto con numerosas enzimas de diferente especificidad de sustrato, lo que las diferencia ampliamente de los sustratos, que trabajan únicamente con una enzima específica (véase p. 72).

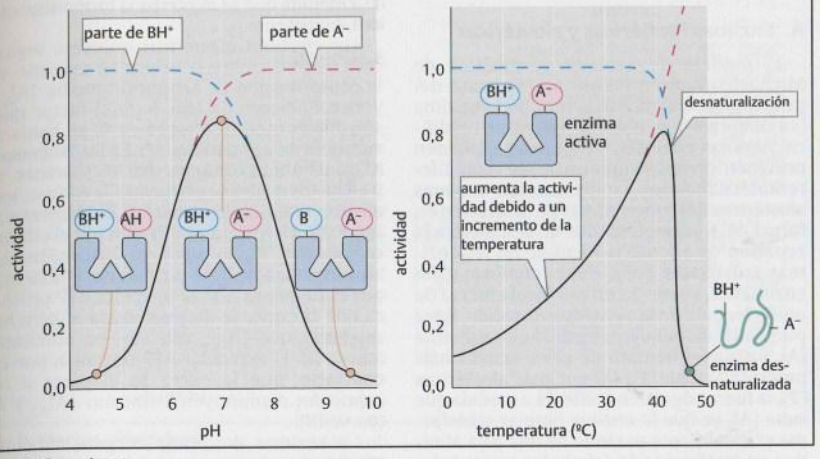
Según el tipo de interacción que tengan con la enzima, las coenzimas se clasifican en dos categorías: las coenzimas solubles y los grupos prostéticos. Durante la reacción, las **coenzimas solubles** (**1**) se unen, se modifican químicamente y se liberan, al igual que los sustratos. La coenzima se regenera y vuelve a adoptar su forma original gracias a una segunda reacción completamente independiente de la primera. Los **grupos prostéticos** (**2**), por el contrario, son coenzimas que se encuentran unidas (a veces incluso por unión covalente) a una enzima y que no se desprenden de ella durante la reacción. La parte del sustrato que permanece unida a la coenzima tras el desprendimiento del primer producto se adhiere luego, en una segunda reacción, a otro sustrato o coenzima de *la misma* enzima.

Muchas coenzimas son hidrocarburos aromáticos que no pueden ser sintetizados por células animales. Es por ello que sus elementos deben ser ingeridos con los alimentos en forma de **vitaminas** (véase p. 392 y ss.).

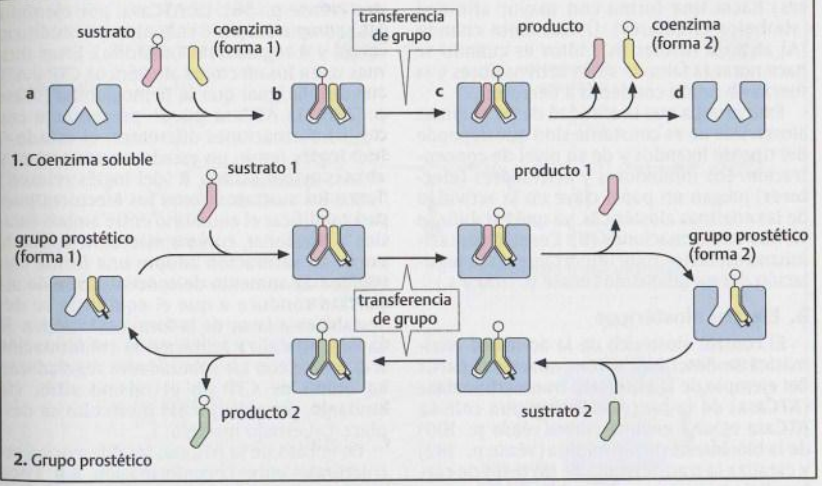
C. Metales como cofactores

Los iones metálicos pueden actuar también como cofactores de las enzimas. Sus efectos son muy variados: algunos estabilizan la conformación nativa del centro activo mientras que otros participan de reacciones redox (véase p. 12) o facilitan la catálisis mediante la polarización de uniones químicas dentro del sustrato. En la tabla del recuadro de la derecha figuran algunas de las metaloenzimas más importantes. El organismo necesita bajas cantidades de metales que posean funciones de cofactor, por lo que se encuentran dentro del grupo de los **oligoelementos** (véanse pp. 2 y 384).

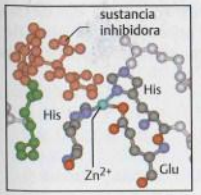
A. Dependencia del pH y de la temperatura



B. Coenzimas



C. Metales como cofactores



centro activo del CP A

Cofactor	Enzimas (ejemplos)
Zn^{2+}	carboanhidrasa, alcohol deshidrogenasa, peptidasas
Mg^{2+}	enzimas dependientes de ATP, fosfohidrolasas
Mn^{2+}	arginasa, superóxido dismutasa, fotosistema II
Fe^{2+}/Fe^{3+}	citocromas, catalasa, peroxidasas, aconitasa
Cu^{2+}	citocromo oxidasa, aminooxidasa, tirosinasa
Mo^{2+}	xantina deshidrogenasa
Na^+, K^+	bomba sodio-potasio, bomba hidrógeno-potasio

Regulación alostérica

A. Enzimas isostéricas y alostéricas

El modelo de catálisis enzimática de Michaelis-Menten (véase p. 76) parte del principio de que la estructura de la enzima (su *conformación*, véase p. 60) no se modifica. Algunas enzimas, sin embargo, pueden presentar diversas conformaciones con diferentes cualidades catalíticas. Las **enzimas alostéricas** describen curvas de saturación en forma de S (*sigmoidea*) que no se aplican a la ecuación de Michaelis-Menten. En las enzimas **isostéricas** (una *única* conformación enzimática, véase **1**), en cambio, la fuerza de unión (subida de la curva de saturación, línea punteada) disminuye a medida que aumenta [A], ya que el número de sitios activos baja progresivamente. En las enzimas **alostéricas** (**2**), la fuerza de unión aumenta a medida que sube [A], ya que la enzima libre se transforma gradualmente pasando de una baja afinidad de conformación (símbolos rectangulares) hacia una forma con mayor afinidad (símbolos circulares). Únicamente cuando [A] alcanza niveles más altos es cuando se hace notar la falta de sitios activos libres y la fuerza de unión comienza a decrecer.

Esto prueba que la afinidad de las enzimas alostéricas no es constante sino que depende del tipo de ligandos y de su nivel de concentración. Los inhibidores y activadores (**efectores**) juegan un papel clave en la actividad de las enzimas alostéricas, ya que estabilizan ciertas conformaciones (**B**). Constituyen asimismo un factor muy importante en la regulación del metabolismo (véase p. 100 y s.)

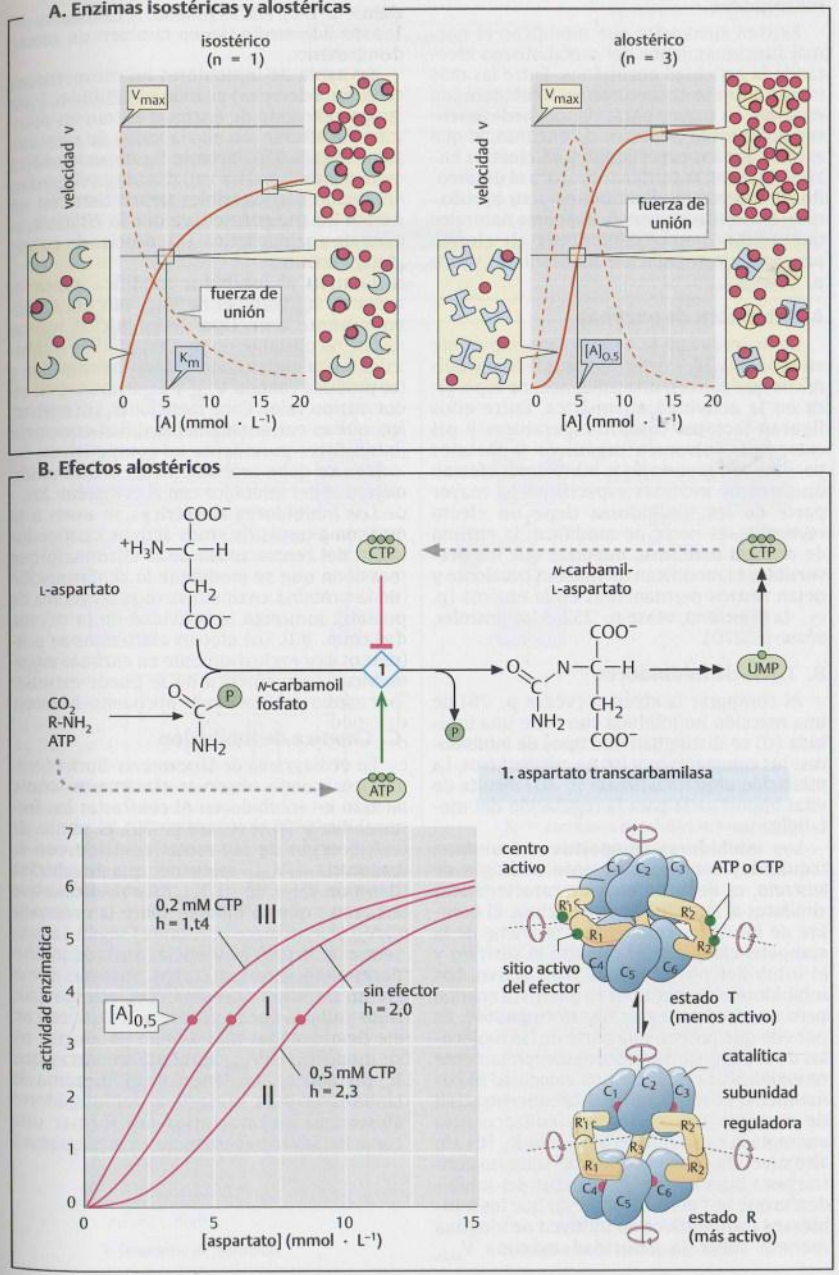
B. Efectos alostéricos

El control alostérico de la actividad enzimática se describirá a continuación a partir del ejemplo de la **aspartato transcarbamilasa** (ATCasa) de la bacteria *Escherichia coli*. La ATCasa es una enzima clave (véase p. 100) de la biosíntesis de pirimidina (véase p. 182) y cataliza la transferencia de un resto de carbamil de la enzima carbamil fosfato al grupo amino de L-aspartato. Las enzimas alostéricas como las ATCasa se caracterizan por describir una **curva de saturación de sustrato sigmoidea** (**A**). Dado que en estos casos la afinidad de la enzima hacia el sustrato depende del nivel de concentración [A], se utiliza como constante la *concentración de sustrato a una velocidad máxima media* ($[A]_{0,5}$) en lugar de la constante de Michaelis-Menten K_m (véase p. 76). La forma sigmoidea de la curva está dada a partir del **coeficiente de Hill h**. En enzimas isostéricas h = 1; a medida que se exacerba la forma sigmoidea, h aumenta.

Los *efectores alostéricos* influyen, según cada enzima, sobre la velocidad máxima V, la concentración de saturación media $[A]_{0,5}$ y el coeficiente de Hill h. Si el factor que sufre más modificaciones es V, se hablará entonces de un "**sistema V**". En los "**sistemas K**", mucho más comunes que los sistemas V y entre los cuales se encuentra la ATCasa, los efectores alostéricos afectan únicamente a $[A]_{0,5}$ y h. La ATCasa es inhibida por el citidin trifosfato (CTP), un producto final del metabolismo anabólico de pirimidina, y activada por el elemento ATP. El inhibidor CTP provoca que la curva se *desplace hacia la derecha* mientras que $[A]_{0,5}$ y h van en aumento (curva II). El activador ATP ocasiona, por el contrario, que la curva se *desplace a la izquierda*; disminuyen asimismo $[A]_{0,5}$ y h (curva III).

Las enzimas alostéricas son generalmente *oligómeros* compuestos por 2-12 subunidades (véase p. 56). La ATCasa, por ejemplo, está compuesta por 6 subunidades catalíticas (azul) y 4 reguladoras (amarillo). Estas últimas unen los efectores alostéricos CTP y ATP (verde). Al igual que la hemoglobina (véase p. 286), la ATCasa puede presentarse con dos conformaciones diferentes: el **estado T** (del inglés *t*ense, un estado menos activo) y el más activo **estado R** (del inglés relaxed). Tanto los sustratos como los efectores pueden modificar el equilibrio entre ambos estados y ocasionar, como consecuencia, que la curva de saturación adopte una forma sigmoidea. El aumento de concentración de aspartato conduce a que el equilibrio se desestabilice a favor de la forma más activa R. La ATP estabiliza asimismo la conformación R al unirse con las subunidades reguladoras. La unión de CTP en el mismo sitio, sin embargo, provoca que las moléculas se desplacen al estado inactivo T.

En el caso de la ATCasa, las diferencias estructurales entre la conformación R y T son enormes. En la transición T → R, las subunidades catalíticas se encuentran a 1,2 nm de distancia y rotan alrededor del eje de simetría. Es por ello que las conformaciones de las subunidades sufren apenas modificaciones mínimas.



Inhibidores

Existen sustancias que modifican el normal funcionamiento del metabolismo afectando la actividad enzimática. Entre las más importantes se encuentran los **inhibidores de enzimas**. La mayor parte de los **medicamentos** actúa como inhibidor de enzimas, lo que explica que los experimentos en cinética enzimática sean determinantes para el desarrollo de nuevos medicamentos y su aprobación. Existen asimismo *metabolitos* naturales que actúan como inhibidores en ciertos procesos de regulación metabólica (véase p. 100 y s.).

A. Inhibición de enzimas

De acuerdo con lo descrito anteriormente en la página 78, existen factores físicos y químicos que ejercen una influencia *no específica* en la actividad enzimática. Entre ellos figuran factores como temperaturas y pH extremos, solventes orgánicos y metales pesados. Otras sustancias inhibidoras afectan únicamente enzimas específicas. La mayor parte de los inhibidores tiene un efecto **reversible**, es decir, no modifican la enzima de manera definitiva, mientras que los **irreversibles** la modifican de manera covalente y dejan rastros permanentes en la enzima (p. ej., la *penicilina*, véase p. 252, o los *prazoles*, véase p. 270).

B. Tipos de inhibidores

Al comparar la cinética (véase p. 76) de una reacción no inhibida con la de una inhibida (**C**) se distinguen dos **tipos de inhibidores**: los *competitivos* y los *no competitivos*. La *inhibición alostérica* (véase p. 80) resulta de vital importancia para la regulación del metabolismo.

Los **inhibidores competitivos** (columna izquierda) son generalmente *análogos de sustrato*, es decir uniones de características similares al sustrato de una enzima. El nombre de inhibidor competitivo proviene de la **competencia** que se libra entre el sustrato y el inhibidor por el *mismo* sitio activo. Los inhibidores competitivos se unen a la enzima pero no pueden seguir transformándose. Es por ello que poseen una parte de las moléculas de dicha enzima, proceso completamente *reversible*. Para alcanzar una velocidad máxima media es necesario que la concentración de sustrato sea *mayor*. En consecuencia aumenta la constante de Michaelis K_m (**C**). Un alto nivel de concentración de sustrato contrarresta nuevamente los efectos del inhibidor, lo que nos permite observar que los inhibidores competitivos no influyen de ninguna manera sobre la velocidad máxima $V_{máx}$ (véase p. 76). Por lo general, los *análogos del estado intermedio* tienen también un efecto competitivo.

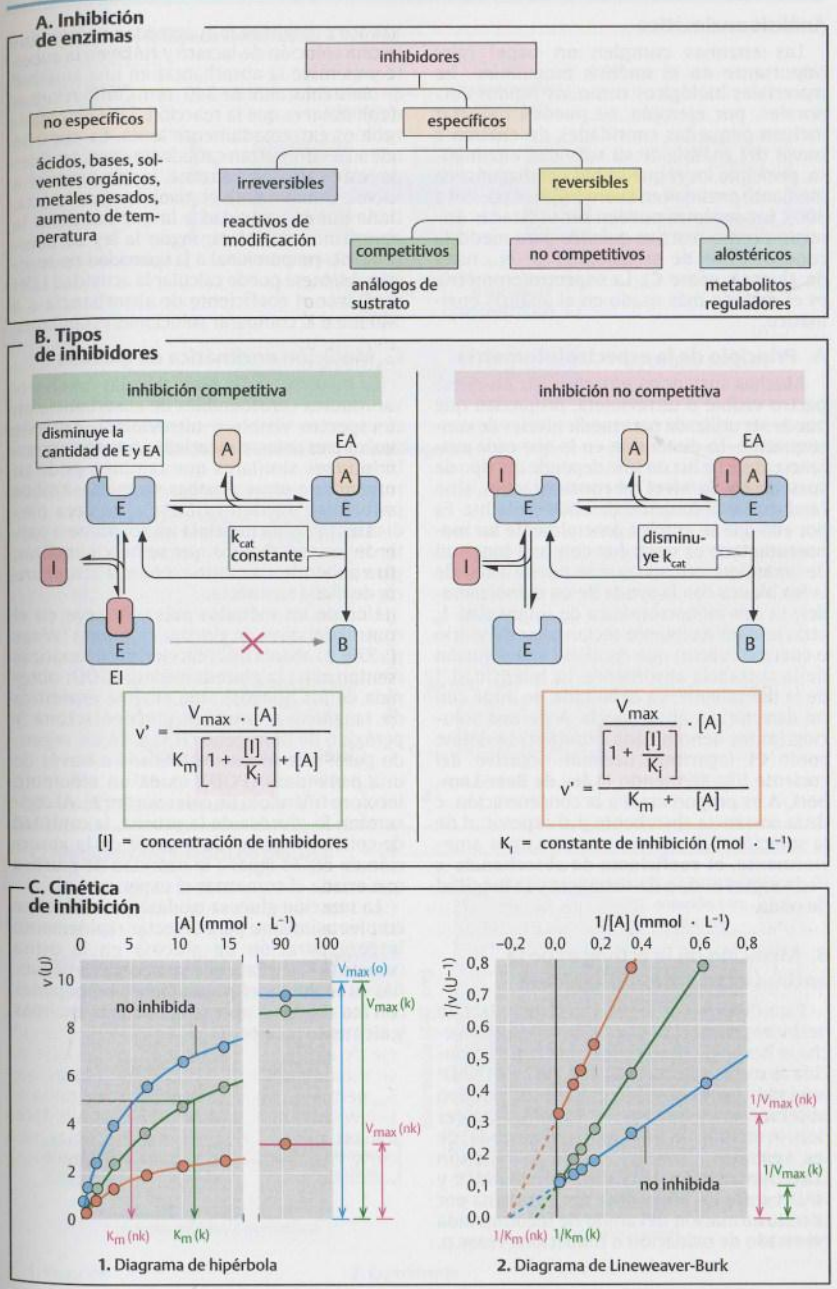
Se habla de inhibidores **no competitivos** (columna derecha) cuando el inhibidor y un grupo relevante de enzimas entran en reacción sin afectar con ello la unión de sustrato. En este caso, la constante K_m no se modifica pero disminuyen las variables k_{cat} y $V_{máx}$. Los inhibidores irreversibles tienen también un efecto no competitivo, ya que la concentración de enzima activa $[E]_g$ desciende considerablemente.

Cuando el inhibidor modifica tanto el valor de K_m como el de $V_{máx}$, nos encontramos frente a un tipo de **inhibición mixta**. Existe no obstante un tipo especial de inhibición mixta que se considera **no competitiva** y se produce cuando $V_{máx}$ y K_m disminuyen en un mismo valor. Cabe mencionar, sin embargo, que es extremadamente difícil encontrar inhibidores puramente no competitivos. Su origen se debe probablemente a una unión selectiva del inhibidor con el complejo EA.

Los **inhibidores alostéricos** se unen a la enzima a través de sitios activos localizados fuera del centro activo de la enzima, lo que ocasiona que *se modifique la conformación* de la proteína enzimática, disminuyendo de manera indirecta la actividad de la misma (véase p. 80). Los efectos alostéricos se presentan casi exclusivamente en *enzimas oligoméricas*, cuya cinética no se puede estudiar por medio del modelo de Michaelis- Menten.

C. Cinética de inhibición

En el diagrama de Lineweaver-Burk (derecha) se puede observar claramente cómo actúan los inhibidores. Al contrastar los factores 1/v y 1/[A] (véase p. 76), el punto de intersección de las rectas coincide con la ordenada $1/V_{máx}$ mientras que la abscisa tiene un valor de $-1/K_m$. Esto ocasiona que las rectas que se dibujan sobre la ordenada ($1/V_{máx}$ permanece constante) según la presencia (k, verde) o ausencia (azul) de inhibidores *competitivos*, se corten, mientras que el efecto de inhibidores *no competitivos* (nk, rojo) provoca que se genere una recta con un eje de ordenadas más amplio (la abscisa no se modifica: $1/V_{máx}$ aumenta mientras que K_m permanece constante). En el diagrama de Lineweaver-Burk, el efecto de los inhibidores **alostéricos** se caracteriza por formar una curva hacia arriba (no figura en el diagrama).



Análisis enzimático

Las enzimas cumplen un papel muy importante en el *análisis bioquímico*. En materiales biológicos como los fluidos corporales, por ejemplo, se pueden detectar incluso pequeñas cantidades de enzima a través del análisis de su actividad enzimática, principio en el que se basa el diagnóstico mediante enzimas en suero (véanse pp. 94 y 300). Las enzimas pueden ser utilizadas asimismo como *reactivo químico* para medir la concentración de metabolitos (p. ej., nivel de glucosa, véase **C**). La espectrofotometría es el método más usado en el análisis enzimático.

A. Principio de la espectrofotometría

Muchas sustancias *absorben* luz en el espectro visible o ultravioleta, propiedad que puede ser utilizada para medir niveles de concentración. La dimensión en la que cada sustancia absorbe luz no sólo depende del tipo de sustancia y su nivel de concentración, sino también de la longitud de onda de la luz. Es por ello que se emplea generalmente **luz monocromática**, es decir luz con una longitud de onda determinada que se puede aislar de la luz blanca con la ayuda de un *monocromador*. La luz monocromática de intensidad I_0 atraviesa un recipiente rectangular de vidrio o cuarzo (*cubeta*) que contiene una solución de la sustancia absorbente. La intensidad I de la luz saliente, ya debilitada, se mide con un *detector*. La **absorbancia A** de una solución (antes denominada *extinción*) se define como el *logaritmo decimal negativo del cociente* I/I_0. Siguiendo la **ley de Beer-Lambert**, A es proporcional a la concentración c de la sustancia absorbente y al espesor d de la solución. Tal y como mencionamos anteriormente, el **coeficiente de absorbancia** ε varía según el tipo de sustancia y la longitud de onda.

B. Medición de la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa

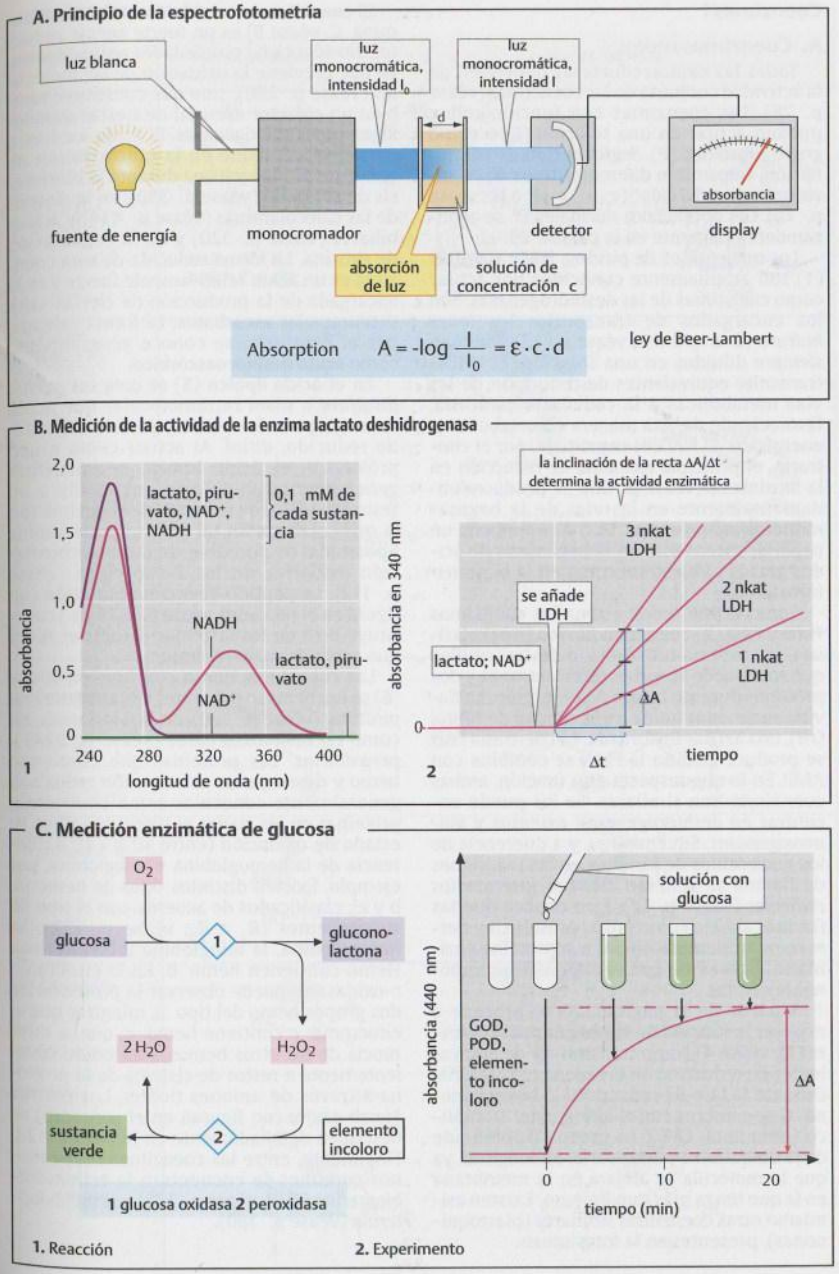
Para determinar la actividad de la lactato deshidrogenasa (LDH, véase p. 72) se aprovecha el hecho de que la coenzima NADH reducida absorbe la luz de 340 mm, no así el NAD^+ oxidado. En el primer gráfico se pueden observar los *espectros de absorbancia* (es decir A en función de la longitud de onda) de los sustratos y coenzimas en la reacción LDH. La oscilación de la absorción de NAD^+ y NADH entre los 300 y 400 nm se origina por la transformación del anillo de nicotinamida en estado de oxidación o reducción (véase p. 12). Para determinar la actividad se introduce una solución de lactato y NAD^+ en la cubeta y se mide la absorbancia en una *longitud de onda constante* de 340 nm. Como resultado se observa que la reacción LDH no catalizada es extremadamente lenta. Es por ello que sólo se registran cantidades considerables de NADH al añadir enzima, lo que produce a su vez que aumente el nivel de absorbancia. Dado que la velocidad a la que aumenta la absorbancia $\Delta A/\Delta t$ es, según la ley de Beer-Lambert, proporcional a la velocidad de reacción $\Delta c/\Delta t$, se puede calcular la actividad LDH mediante el coeficiente de absorbancia ε a 340 nm o al comparar soluciones estándares.

C. Medición enzimática de glucosa

La mayoría de las biomoléculas no observan valores considerables de absorbancia en el espectro visible o ultravioleta. Además suelen presentarse mezcladas con otras combinaciones similares que también podrían responder a otras pruebas químicas. Ambos problemas pueden evitarse si se crea mediante la *enzima* indicada un colorante a partir de los metabolitos que se busca analizar, para poder de esta forma medir la absorbancia de dicha sustancia.

Uno de los métodos más utilizados en el control del nivel de glucosa en sangre (véase p. 372, **1**) abarca dos reacciones enzimáticas continuadas: la *glucosa oxidasa* (GOD; obtenida de los hongos), una enzima específica de la glucosa, produce gluconolactona y peróxido de hidrogeno (H_2O_2). En un segundo paso, este último, catalizado a través de una *peroxidasa* (POD), oxida un elemento incoloro tiñéndolo de color verde (**2**). Al consumirse la glucosa de la prueba, la cantidad de colorante generado a partir de la absorción de luz es igual a la cantidad de glucosa que existía al comenzar el experimento.

La reacción glucosa oxidasa/peroxidasa se emplea asimismo para detectar rápidamente la concentración de glucosa en la orina (véase p. 430). Para ello se necesitan pequeñas tiras de papel previamente empapadas con los reactivos necesarios (ambas enzimas y elemento incoloro).



Coenzimas I

A. Coenzimas redox

Todas las oxidorreductasas dependen de la actividad conjunta de las coenzimas (véase p. 78). Las coenzimas con función redox pueden actuar en una *solución* (L) o como *grupo prostético* (P). Según el tipo de combinación, transmiten diferentes tipos de *"equivalentes de reducción"* (e^-, e^- + H^+ o H^-, véase p. 12). Los potenciales normales $E^{0'}$ se analizan detenidamente en la página 13.

Los nucleótidos de piridina **NAD⁺** y **NADP⁺** (**1**) son ampliamente conocidos por actuar como coenzimas de las deshidrogenasas. Son los encargados de transportar los *iones hidruro* (2 e^- y 1 H^+, véase p. 12) y actúan *siempre* diluidos en una solución. El NADH transmite equivalentes de reducción de las vías metabólicas a la cadena respiratoria, favoreciendo de esta manera el metabolismo energético. El NADPH constituye, por el contrario, el principal *elemento de reducción* en la biosíntesis (véase p. 96). Se produce fundamentalmente en las vías de la hexosamonofosfato (véase p. 132) y desempeña un papel decisivo tanto en la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol como en la biotransformación.

Como grupo redox activo, las coenzimas **FMN** y **FAD** (**2**) contienen *flavina* (isoaloxazina), un sistema nitrogenado de tres anillos que sólo puede absorber dos electrones y dos protones durante la fase de reducción. La flavina suele estar unida a una unidad de *ribitol* (*rit*), una azúcar fosforilada. La coenzima FAD se produce cuando la FMN se combina con AMP. En lo que respecta a su función, ambas coenzimas son similares. Se las puede encontrar en *deshidrogenasas*, *oxidasas* y *monooxigenasas*. Sin embargo, y a diferencia de los nucleótidos de piridina, en las reacciones de flavina se generan *estadios intermedios radicales* (véase p. 12). Esto explica que las flavinas actúen como grupo prostético y permanezcan siempre unidas a la proteína enzimática para evitar que se dañe algún componente celular.

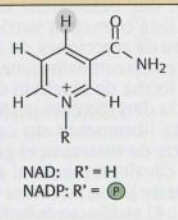
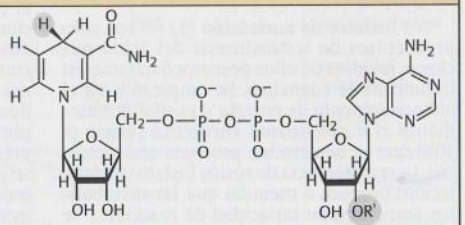
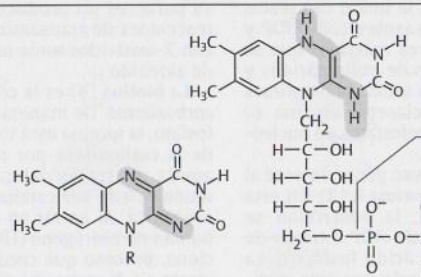
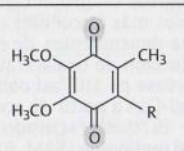
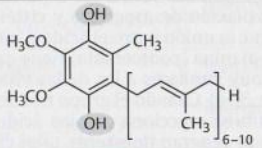
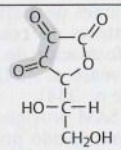
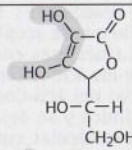
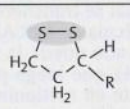
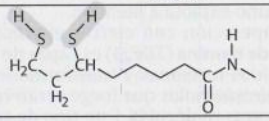
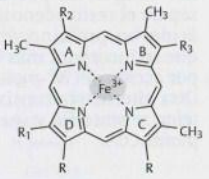
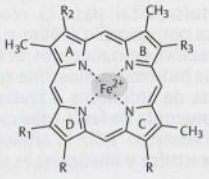
A partir de la página 120 se procede a explicar la función de la **ubiquinona** (coenzima Q, véase **4**) como transmisora de equivalentes de reducción en la cadena respiratoria. Durante la fase de reducción, la *benzoquinona* Q se combina con el *hidroquinol* aromático (ubiquinol, QH_2). La cadena isoprenoide de la ubiquinona puede variar su longitud, ya que la molécula se alojará en la membrana en la que tenga más movimiento. Existen asimismo otras coenzimas similares (plastoquinonas), presentes en la fotosíntesis.

El **enantiómero L del ácido ascórbico** (vitamina C, véase **5**) es un fuerte agente reductor. No sólo tiene propiedades **antioxidantes**, ya que previene la oxidación de las moléculas (véase p. 288), sino que constituye también un **cofactor** esencial de ciertas monooxigenasas y dioxigenasas. El ácido ascórbico participa asimismo en la hidroxilación de restos de prolina y lisina durante la biosíntesis de colágeno (véase p. 350), en la síntesis de las catecolaminas (véase p. 434) y ácidos biliares (véase p. 320) y en la degradación de tirosina. La forma reducida de esta coenzima es un ácido relativamente fuerte y es la encargada de la producción de ciertas sales denominadas **ascorbatos**. La forma oxidada, por el contrario, se conoce generalmente como **ácido deshidroascórbico**.

En el **ácido lipoico** (**5**) se crea un *puente disulfuro* a nivel intramolecular que actúa como grupo redox activo y produce, en estado reducido, *ditiol*. Al actuar como grupo prostético, el ácido lipoico se encuentra generalmente unido covalentemente a un resto específico de lisina (R) de la enzima con la que colabora. En tal caso se lo denomina **lipoamida**, responsable de la descarboxilación oxidativa de los 2-oxoácidos (véase p. 112). La péptido-coenzima **glutatión** (no figura en el recuadro, véase p. 228 y s.) constituye otro de los sistemas disulfuro/ ditiol que actúa de manera similar.

Las **coenzimas Hemo** con función redox (**6**) se encuentran presentes en la *cadena respiratoria* (véase p. 120), en la *fotosíntesis*, así como en *monooxigenasas* (véase p. 324) y *peroxidasas*. Las proteínas que contienen hemo y desempeñan una función redox son generalmente conocidas como *citocromos*, proteínas en las cuales el hierro modifica su estado de oxidación (entre +2 y +4), a diferencia de la hemoglobina y mioglobina, por ejemplo. Existen distintos tipos de hemo (a, b y c), clasificados de acuerdo con el tipo de sustituyentes (R_1 a R_3, véase p. 122). La hemoglobina, la mioglobina y las enzimas Hemo contienen hemo b. En la citocromo c-oxidasa se puede observar la presencia de dos grupos hemo del tipo a, mientras que el citocromo c contiene hemo c, que, a diferencia de los otros hemos, está unido covalentemente a restos de cisteína de la proteína a través de uniones tioéter. Los *centros hierro-azufre* (no figuran en el recuadro) se describen detalladamente en la página 122. Finalmente, entre las coenzimas redox menos comunes se encuentran la *tetrahidrobiopterina* (THB, véase p. 170) y la *molibdopterina* (véase p. 180).

A. Coenzimas redox

Coenzima	Forma oxidada	Forma reducida
1. NAD(P)⁺ NAD NADP (L, $1H^-$)		
2. Flavina (FAD, FN) FAD (P, $2e^-/2\,H^+$)		
3. Ubiquinona (coenzima Q) Q (L, $2e^-/2\,H^+$)		
4. Ácido ascórbico (vitamina C) (L, $2e^-/2\,H^+$)		
5. Lipoamida (P, $2e^-/2\,H^+$)		
6. Hemo Hemo (P, $1e^-$)		

Coenzimas II

A. Coenzimas de transferencia de grupos I

Los **fosfatos de nucleósido** (**1**) no son sólo precursores de la biosíntesis del ácido nucleico, muchos de ellos desempeñan también la función de coenzima. Se emplean para el *almacenamiento de energía* y posibilitan mediante el *acoplamiento energético* (véase p. 106) que se desarrollen procesos endergónicos. La transferencia de restos fosfato (fosforilación) provoca a menudo que los metabolitos aumenten su capacidad de reacción ("se activan"). De esta forma, la unión con restos difosfato de nucleósidos (sobre todo UDP y CDP) produce precursores reactivos que se emplearán en la síntesis de polisacáridos y lípidos (véase p. 90). La unión endergónica de enlaces por *ligasas* (clase de enzima 6) depende siempre de los trifosfatos de nucleósidos.

Los restos acilo se activan generalmente al ser transferidos a la **coenzima A** (**2**). En esta coenzima (véase p. 8), la *panteteína* se encuentra unida al 3′-fosfo-ADP a través de un enlace anhídrido de ácido fosfórico. La panteteína está constituida por tres componentes unidos por enlaces amida, el *pantoinato*, la *β-alanina* y la *cisteamina*, todos aminas biogénicas formadas a partir de la descarboxilación de aspartato y cisteína. En el humano, la unión entre el ácido pantoténico y la β-alanina (*pantotenato*) tiene características muy similares a las de las vitaminas (véase p. 394). Cuando el grupo tiol del resto de cisteamina reacciona con los ácidos carboxílicos se generan **tioésteres**, tales como la acetil-CoA. Esta reacción es fuertemente endergónica, por lo que se acopla a procesos exergónicos. Los tioésteres constituyen la forma activada de los ácidos carboxílicos, ya que los restos acilo del acil-CoA poseen un alto potencial químico y se dejan transferir fácilmente a otras moléculas, cualidad que el metabolismo explota a menudo.

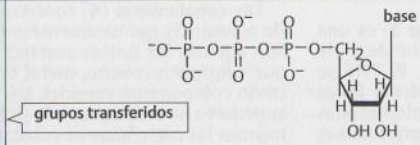
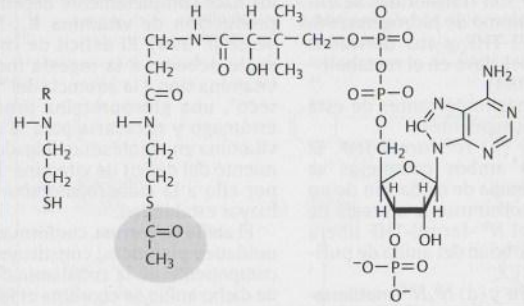
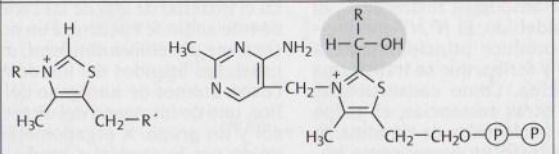
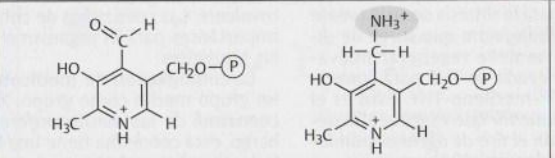
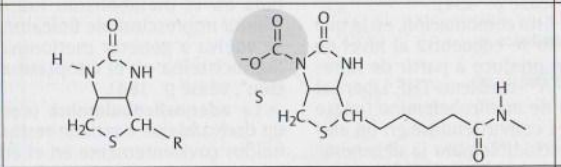
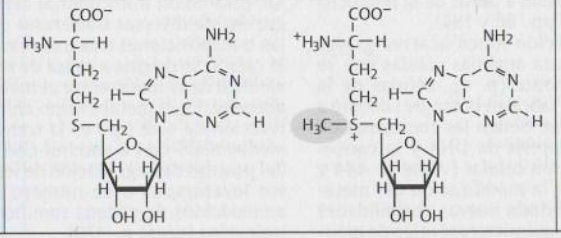
En cooperación con ciertas enzimas, el **difosfato de tiamina** (TDP, **3**) es capaz de activar aldehídos o cetonas y transformarlos en *grupos hidroxialquilos* que luego serán transferidos a otras moléculas. Este tipo de transferencia resulta vital para la reacción de transcetolasa por ejemplo (véase p. 132). La descarboxilación de oxoácidos origina asimismo restos hidroxialquilos, que son liberados en forma de aldehídos o transferidos a los restos lipoamida de las 2-oxoácido deshidrogenasas (véase p. 112). El anillo de *tiazol* que contiene azufre y nitrógeno es uno de los componentes funcionales del TDP. El **piridoxal-fosfato** (**4**) es la coenzima más importante del metabolismo de aminoácidos. En la página 166 se describe más detalladamente el papel que desempeña en las *transaminaciones*. Esta coenzima participa asimismo en otro tipo de reacciones de aminoácidos tales como las *descarboxilaciones* y *deshidrataciones*. La forma de aldehído descrita en el gráfico de la derecha (ver parte izquierda) no se presenta libremente sin causa aparente. En presencia de sustratos, el grupo de aldehídos se une covalentemente al grupo amino ε de un resto de lisina en forma de *aldimina* (*azometina*). El **piridoxaminfosfato** (derecha), por su parte, es un producto intermedio de las reacciones de transaminación. Al reaccionar con 2-oxoácidos toma nuevamente su forma de aldehído.

La **biotina** (**5**) es la coenzima de todas las *carboxilasas*. De manera similar al piridoxal-fosfato, la biotina está unida a un resto lisina de la carboxilasa por medio de un enlace amida y a través del grupo carboxilo. Esta unión es a su vez catalizada por otra enzima específica. Al entrar en contacto con el carbonato de hidrógeno (HCO_3^-) la biotina reacciona, proceso que consume ATP, y se convierte en ***N*-carboxibiotina**. A partir de esta forma activada se transfiere *dióxido de carbono* (CO_2) a otras moléculas, permitiendo que ingrese un grupo carboxilo. Entre los ejemplos más frecuentes de las reacciones biotina-dependientes de este tipo figuran la producción de oxalacetato a partir del piruvato (véase p. 116) así como la síntesis de malonil-CoA a partir de acetil-CoA (véase p. 150).

El "metilo activado" en forma de **S-adenosil metionina** (SAM, **6**) forma parte de varias reacciones de metilación como por ejemplo la síntesis de creatina (véase p. 344), la transformación de noradrenalina en adrenalina (véase p. 434) y la metilación del DNA (véase p. 234).

La SAM proviene de la ruta de la síntesis del aminoácido proteinogénico *metionina*, a la cual se transfiere el resto adenosil de una molécula de ATP. Al expulsar el grupo metilo activado queda la S-adenosil-homocisteína (SAH), que luego puede convertirse nuevamente en metionina siguiendo un mecanismo compuesto por dos pasos. Cuando se separa el resto adenosina se forma el aminoácido no proteinogénico homocisteína, al que se incorpora más tarde un grupo metilo por acción del N^5-metilo-THF (véase p. 175). Otra alternativa consiste en que la *homocisteína* se sintetice y sea transformada en propionil-CoA.

Coenzimas de transferencia de grupos I

Coenzima	Forma libre	Forma con carga	Principales enzimas
1. Fosfatos de nucleósido P B–Rib B–Rib–P B–Rib–P–P grupos transferidos			fosfotransferasas nucleotidil-transferasas ligasas
2. Coenzima A CoA restos acilo			aciltransferasas CoA-transferasas
3. Difosfato de tiamina TPP restos hidroxialquilos			decarboxilasas oxoácido deshidrogenasa transcetolasa
4. Piridoxal-fosfato PLP grupos de NH_2 restos de aminoácidos			transaminasas diversas liasas
5. Biotina CO_2			carboxilasas
6. S-adenosil-metionina SAM grupos de CH_3			metiltransferasas

Coenzimas III

A. Coenzimas de transferencia de grupos II

El **tetrahidrofolato** (THF, véase **3**) es una coenzima capaz de transferir *restos* de C_1 de diversos estadios de oxidación. El THF se forma a partir de la vitamina *ácido fólico* (véase p. 394) a causa de la doble hidratación del anillo heterocíclico de *pterina*. Las unidades de C_1 que son transferidas se encuentran unidas al átomo de hidrógeno *N*-5, *N*-10 o a ambos. El THF y sus derivados desempeñan un papel clave en el metabolismo de C_1 (véase p. 184).

Entre los tipos más importantes de esta coenzima figuran los siguientes:

(a) **N^5-formil-THF** y (b) **N^{10}-formil-THF**. El resto formil de ambos complejos se encuentra en la etapa de oxidación de un ácido carbónico. Durante la síntesis de bases purinas, el N^{10}-formil-THF libera dos átomos de carbono del anillo de purina (véase p. 182).

(c) **N^5,N^{10}-metenil-THF** y (d) **N^5,N^{10}-metileno-THF**. Ambos transportan restos de C_1 al nivel de un aldehído. El N^5,N^{10}-metinel-derivado se produce principalmente a partir de THF y serina, que se transforma luego en glicina. Como consecuencia, libera, entre otras sustancias, el grupo metilo de los nucleótidos de timidina, lo que lo convierte en un componente imprescindible para la síntesis de DNA (véase p. 184). El *dihidrofolato* que surge de dicha reacción se debe regenerar nuevamente con la ayuda de THF para convertirse en N^5,N^{10}-metileno-THF. Éste es el principal *argumento* que esgrimen aquellos que *objetan el uso de agentes quimioterapéuticos* (véase p. 454).

(e) **N^5-metil-THF**. Esta combinación, en la que el grupo metilo se encuentra al nivel de un alcohol, se produce a partir de la reducción de N^5,N^{10}-metileno-THF. Libera el grupo metilo de *metilcobalamina* (véase más adelante), convirtiéndose en un elemento imprescindible para la degeneración de *metionina* a partir de la homocisteína (véanse pp. 88 y 184).

El déficit de ácido fólico acarrea graves consecuencias para aquellas células que se dividen rápidamente (p. ej., células de la médula ósea que fabrican la sangre) debido a la importancia que tienen las coenzimas de folato para la síntesis de DNA y la consecuente proliferación celular (véase p. 444 y s.). Por otro lado, la modificación del metabolismo de THF brinda nuevas posibilidades en el tratamiento quimioterapéutico de algunos tumores (véase p. 454). Las sulfonamidas inhiben el crecimiento de microorganismos ya que impiden la síntesis de folato (véase p. 252).

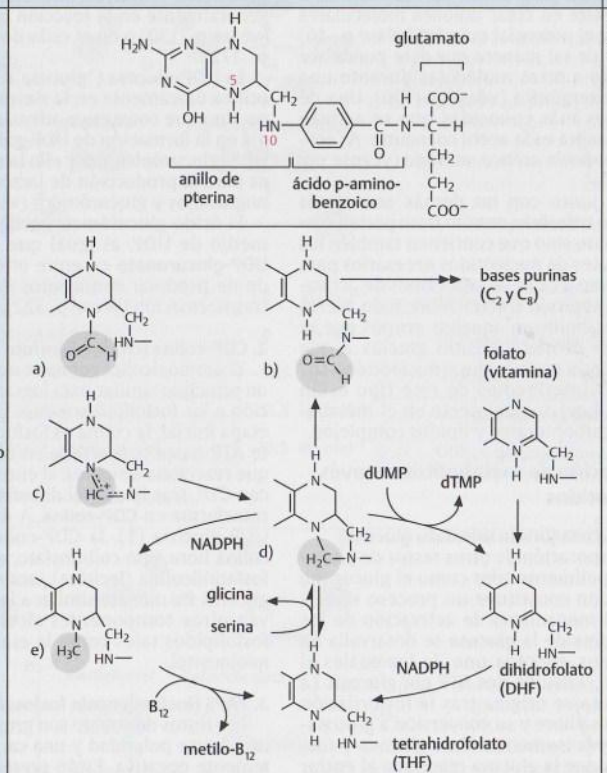
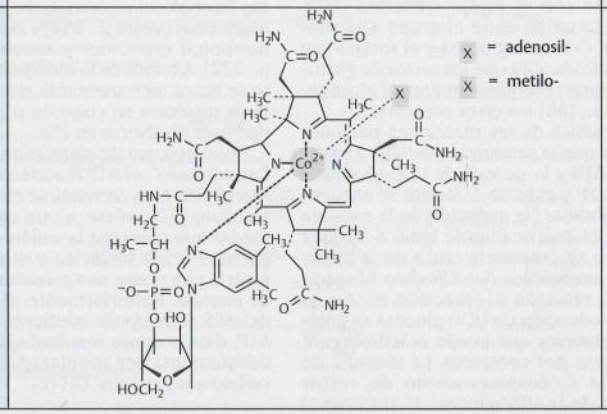
Las **cobalaminas** (**4**) conforman el grupo de coenzimas químicamente más complejo. Son además las únicas sustancias naturales que contienen *cobalto*, metal de transición, como componente esencial. Los organismos superiores no son capaces de sintetizar por sí mismos las coenzimas de cobalamina, lo que los hace completamente dependientes de la producción de **vitamina B_{12}** (cobalamina, véase p. 394). El déficit de cobalamina no suele deberse a la ingesta insuficiente de vitamina sino a la ausencia del "factor intrínseco", una glucoproteína producida en el estómago y necesaria para la absorción de vitamina en el intestino delgado. En el tratamiento del déficit de vitamina B_{12} se recurre por ello a la *cianocobalamina* debido a su mayor estabilidad.

El **anillo de corrina**, conformado por cuatro unidades pirrólicas, constituye el principal componente de la cobalamina. En el centro de dicho anillo se coordina el ion de cobalto. En el extremo de una de las cadenas laterales de este anillo se encuentra un nucleótido que contiene *dimetilbenzimidazol*, una base poco usual. Los ligandos del ion de metal son los cuatro átomos de nitrógeno del anillo pirrólico, uno de nitrógeno del dimetilbenzimidazol y un **grupo X** organometálico, es decir unido por lo general a través de un enlace *covalente*. Las coenzimas de cobalamina más importantes para el organismo humano son las siguientes:

La combinación de **metilcobalamina** con un grupo metilo como grupo X actúa como coenzima de las *metiltransferasas*. Sin embargo, esta coenzima tiene una función limitada en el metabolismo humano, ya que resulta imprescindible únicamente para que se vuelva a generar metionina a partir de homocisteína en el citoplasma ("remetilación", véase p. 184).

La **adenosilcobalamina** (coenzima B_{12}), un derivado que contiene restos de adenosil unidos covalentemente en el átomo de metal. Esta unión mitocondrial actúa como coenzima de diversas *isomerasas* que catalizan las transposiciones tras una reacción radical. El radical se origina a causa de la *división homolítica* de la unión entre el metal y el grupo adenosil. En el metabolismo animal, la única reacción de este tipo es la transposición de *metilmalonil-CoA* a succinil-CoA, etapa final del proceso de degradación de los ácidos grasos insaturados o de número impar y los aminoácidos de cadena ramificada valina e isoleucina (véase p. 170).

A. Coenzimas de transferencia de grupos II

Coenzima		Principales enzimas
1. Tetrahidrofolato (THF); grupos C_1	 a) N^5-formil b) N^{10}-formil c) N^5N^{10}-metenil d) N^5N^{10}-metileno e) N^5-metilo	C_1-transferasas
2. Enzimas de cobalamina (B_{12})		mutasas; metiltransferasas

Coenzimas IV

Muchas enzimas están diseñadas para *activar* aquellas moléculas o grupos que tienen dificultad para entrar en reacción. Esta tarea consiste en crear uniones moleculares que elevan el potencial químico (véase p. 16) del grupo de tal manera que éste puede ser transferido a otras moléculas durante una reacción exergónica (véase p. 106). Una de las uniones más conocidas que se activan de esta manera es la acetil coenzima A (acetil-CoA), el *ácido acético activado* (véanse pp. 8 y 44).

El ATP junto con las demás **coenzimas nucleósido trifosfato** no sólo transportan restos de fosfato sino que contienen también los componentes de nucleótidos necesarios para que se lleven a cabo las reacciones de activación. Este capítulo tratará sobre todo acerca de los metabolitos o aquellos grupos que se activan en el metabolismo gracias a que están unidos a nucleósidos o nucleótidos. Los elementos intermedios de este tipo están presentes fundamentalmente en el metabolismo de carbohidratos y lípidos complejos.

A. Activación de metabolitos a través de nucleótidos

1. UDP-glucosa (uridín difosfato glucosa)

La incorporación de otros restos de glucosa en los polímeros tales como el glucógeno o el almidón constituye un proceso endergónico. El mecanismo de activación de los componentes de la **glucosa** se desarrolla en varios pasos, en cada uno de los cuales el organismo consume dos ATP por glucosa. La **UDP-glucosa** se origina tras la fosforilación de la glucosa libre y su conversión a glucosa-6-fosfato y la isomerización a glucosa-1-fosfato (**a**) ya que la glucosa reacciona al entrar en contacto con el uridín trifosfato (UTP, véase **b**). La unión entre el grupo OH anomérico del *C*-1 de la glucosa y el fosfato (un acetalfosfato) facilita que los restos de glucosa se desplacen exergónicamente al glucógeno (véase p. 136) o a otros aceptores.

La energética de las reacciones parciales demuestra que la producción de UTP a partir de UDP y ATP y la síntesis de UDP-glucosa a partir de UTP y glucosa-1-fosfato se encuentran equilibradas (la variación de la entalpía libre $\Delta G^{0'}$ es prácticamente igual a 0). Este mecanismo se produce a causa de la fuerte hidrólisis exergónica del *difosfato* liberado durante la reacción d) (reacción e). Así es como la producción de UDP-glucosa se vuelve tan exergónica que puede prácticamente desarrollarse por completo. La fórmula de la reacción f (desplazamiento de restos de glucosa de la UDP-glucosa al glucógeno) $\Delta G^{0'} = -13{,}5\ kJ \cdot mol^{-1}$ es asimismo claramente exergónica. El metabolismo suele romper el equilibrio de reacción al quitar uno de los productos reactivos, mecanismo utilizado generalmente en la reacción piruvato cinasa (véase p. 130) o en el ciclo de la urea (véase p. 172).

La UDP-glucosa ("glucosa activada") no se utiliza únicamente en la síntesis de glucógeno sino que constituye además la etapa previa en la formación de UDP-galactosa y ácido UDP glucurónico y por ello la sustancia básica para la producción de lactosa, glucosaminoglucanos y glucurónidos (véase p. 316).

El ácido glucurónico puede activarse por medio de UDP, al igual que la glucosa. El **UDP-glucuronato** es, entre otros, el encargado de producir conjugados durante la biotransformación (véase p. 322).

2. CDP-colina (citidín difosfato colina)

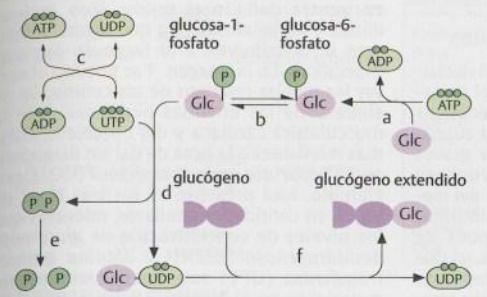
El aminoalcohol **colina** se activa siguiendo un principio similar para lograr su incorporación a los fosfolípidos (véase p. 154). En una etapa inicial, la colina es fosforilada mediante ATP hasta convertirse en colinfosfato (**a**), que reacciona a sus vez al entrar en contacto con CTP. Tras liberar el difosfato, la colina se transforma en **CDP-colina**. A diferencia de la UDP-glucosa (**1**), la CDP-colina no secreta colina libre sino colinfosfato, que transporta fosfatidilcolina (lecitina) junto con el diacilglicerol. De manera similar a la colina se activan otros componentes alcohólicos de los fosfolípidos tales como la etanolamina y el *mio*inositol.

3. PAPS (fosfoadenosin fosfosulfato)

Los restos de sulfato son grupos que tienen una fuerte polaridad y una carga permanentemente negativa. Están presentes en diversas biomoléculas, tales como los *glucosaminoglucanos* (véase p. 352) y los *conjugados* de hormonas esteroides y xenobióticos (véase p. 322). A través de la incorporación de **sulfato** se busca incrementar la retención de agua de la molécula en cuestión o bien la capacidad para disolverse en ella.

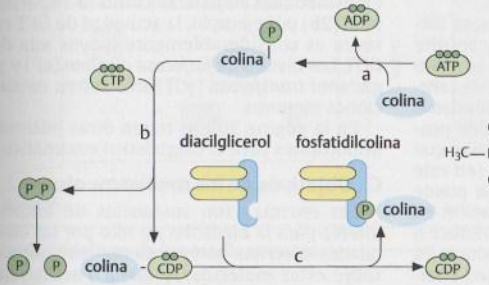
En el proceso de síntesis de **PAPS**, el "sulfato activado", el ATP reacciona con el sulfato inorgánico para convertirse en adenosín fosfosulfato (APS, véase **a**), un elemento intermedio que contiene la unión de anhídridos entre el ácido fosfórico y el sulfúrico, una mezcla que posee una considerable cantidad de energía. Posteriormente, el grupo 3´-OH del APS se fosforila mediante el empleo de ATP, dando como resultado adenosín-3,5´-difosfato una vez desplazados los restos de sulfato a los grupos OH (**c**).

A. Activación de metabolitos a través de nucleótidos

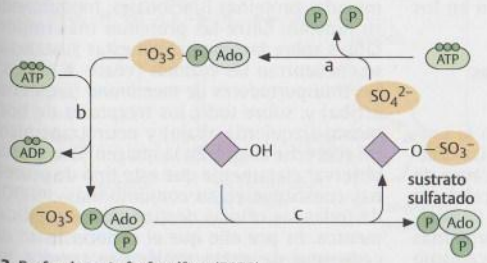


c) ATP + UDP	±0	kJ • mol^{-1}	UTP + ADP
d) UTP + glucosa-1-fosfato	±0	kJ • mol^{-1}	UDP-glucosa + difosfato
e) difosfato + H_2O	−33,5	kJ • mol^{-1}	2 fosfato
d) + e) UTP + glucosa-1-fosfato	−33,5	kJ • mol^{-1}	UDP-glucosa + 2 fosfato
f) UDP-glucosa + glucógeno (n)	−13,5	kJ • mol^{-1}	UDP + glucógeno (n + 1)

1. Uridín difosfato glucosa (UDP-glucosa)



2. Citidín difosfato colina (CDP-colina)



3. Fosfoadenosin fosfosulfato (PAPS)

Bioquímica patológica

A. Defectos enzimáticos congénitos

Las enzimas desempeñan un papel decisivo en el desarrollo y la regulación del metabolismo. La aparición de defectos genéticos en las enzimas o incluso la completa ausencia de las mismas pueden ocasionar graves enfermedades. En la actualidad se conocen centenares de **trastornos congénitos del metabolismo**. En el recién nacido, los síntomas se manifiestan generalmente después de transcurridos algunos días o semanas, ya que el metabolismo materno tiende a compensar los defectos enzimáticos del feto. Este trastorno tiene una *incidencia* de 1 entre 4000 a 5000 nacidos vivos. Hoy en día existen clínicas especializadas en las que se puede someter al recién nacido a una serie de *escaneos* (espectrometría masiva) con el fin de detectar alguno de los defectos metabólicos más comunes. Para ello se miden los niveles de concentración (demasiado bajos o altos) de metabolitos en sangre. Resulta por ello de vital importancia diagnosticar estos trastornos en una etapa temprana e iniciar de inmediato el tratamiento correspondiente para poder así reducir o incluso evitar futuras complicaciones.

En caso de que la enzima defectuosa forme parte de las vías metabólicas y resulte imposible compensar su ausencia, el sustrato de la enzima (véase B) y, en ocasiones también sus componentes (p. ej., A), tienden a acumularse en el organismo. Se pueden producir asimismo reacciones secundarias que de otra manera no serían relevantes (en este caso: la transformación de B a D). Se puede constatar además que la concentración en sangre de metabolitos *posdefecto* se reduce o bien que el organismo ya no los produce. En el recuadro se describen los defectos enzimáticos más frecuentes y sus respectivas variaciones en el nivel de metabolitos. Las particularidades de cada uno de estos trastornos del metabolismo se tratarán en los capítulos siguientes.

B. Diagnóstico mediante enzimas en suero

Si bien la actividad enzimática en la sangre suele ser escasa, en caso de que las células sufran daños o se destruyan a causa de una enfermedad, las enzimas intracelulares se desplazan al torrente sanguíneo. Es posible detectar la presencia de estas proteínas midiendo su **actividad en suero**, mecanismo que brinda información útil para el **diagnóstico** de varias enfermedades. Este estudio no sólo permite determinar hasta qué punto se encuentra dañado el tejido, sino incluso dónde está localizado, ya que algunas enzimas se distribuyen a lo largo de órganos específicos. En la imagen **1** se pueden observar los niveles relativos de concentración de algunas de las enzimas hepáticas y de la musculatura cardíaca y del esqueleto, enzimas relevantes a la hora de dar un diagnóstico. La *aspartato aminotransferasa* (GOT), por ejemplo, está presente en los tres tipos de tejido en cantidades similares, mientras que los niveles de concentración de *glutamato deshidrogenasa* (GLDH) y *alanina aminotransferasa* (GPT) son considerablemente superiores en el hígado (véase p. 166). La *creatincinasa* (CK), por el contrario, es una enzima característica de la musculatura (véase p. 344).

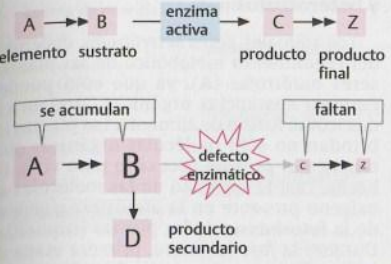
Esta distribución se ve reflejada asimismo en el diagnóstico de enzimas. Durante las primeras 48 horas después de un infarto de miocardio (**2a**), la actividad de CK en sangre aumenta drásticamente para luego ir disminuyendo progresivamente. En este proceso se libera además *lactato deshidrogenasa* (LDH) e *hidroxibutirato deshidrogenasa* (HDBH). En las transaminasas, los niveles de GOT predominan por sobre los de GPT. En el caso de las enfermedades hepáticas como la hepatitis viral (**2b**) por ejemplo, la actividad de GPT en suero es considerablemente mayor a la de GOT. Los niveles de *fosfatasa alcalina* (aP) y *γ-glutamil transferasa* (γGT) sólo sufren oscilaciones menores.

En la página 300 se tratan otras enzimas importantes para el diagnóstico enzimático.

C. Objetivos de los medicamentos

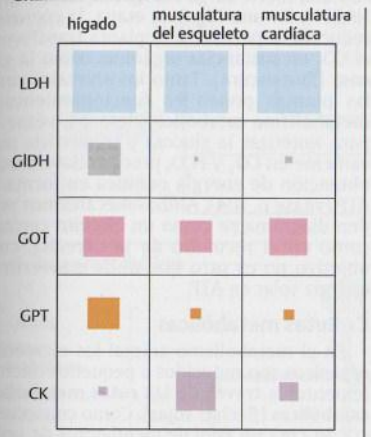
Las enzimas son sustancias de amplio interés para la medicina no sólo por las cualidades descritas anteriormente sino porque sobre estas **moléculas ("diana") actúan los medicamentos**. La mayor parte de las sustancias utilizadas en el tratamiento quimioterapéutico de las enfermedades se une a determinadas proteínas funcionales, modificando su función. Entre las proteínas más importantes sobre las que actúan estas sustancias se encuentran las *enzimas* (véase **1** arriba), los *transportadores de membrana* (izquierda arriba) y, sobre todo, los *receptores* de hormonas (izquierda abajo) y neurotransmisores (derecha abajo). En la imagen **2** se puede observar claramente que este tipo de proteínas constituye en su conjunto más del 90% de todas las células destino de los medicamentos. Es por ello que el conocimiento de cada una de estas moléculas resulta un aspecto clave para el desarrollo de nuevos medicamentos.

A. Defectos enzimáticos congénitos

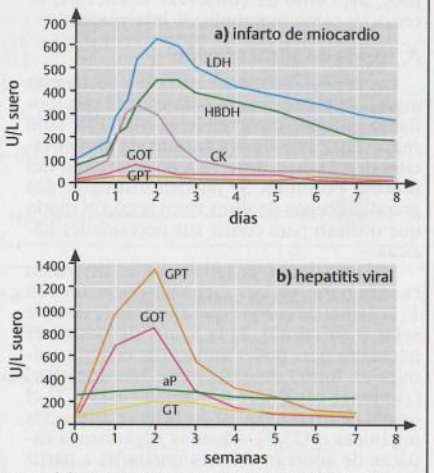


Enfermedad	Enzima	Consecuencias	P.
Fenilcetonuria	fenilalanina hidroxilasa	fenilalanina (B) ↑ Fenilpiruvato (D) ↑ Tirosina (C) ↓ Melanina (Z) ↓	177
Galactosemia	galactosa-1-fosfato uridiltransferasa	galactosa(A) ↑ galactosa-1-fosfato (B) ↑ galactitol (D) ↑	143
Acidemia propiónica	propionil-CoA carboxilasa	propionil-CoA (B) ↑ ácido propiónico (D) ↑	177

B. Diagnóstico mediante enzimas en suero

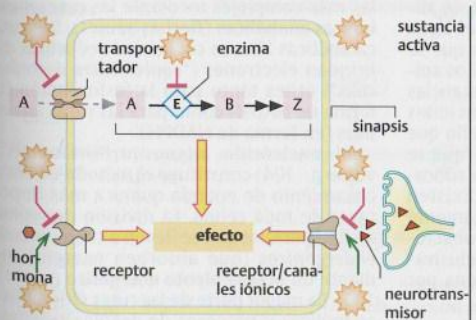


1. Concentración enzimática en hígado y músculos

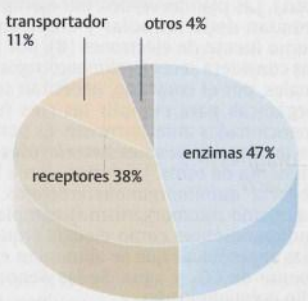


2. Nivel de enzimas en suero en organismo enfermo

C. Objetivos de los medicamentos



1. Molécula destino (diana) de los medicamentos



2. Porcentajes

Metabolismo intermediario I

En cada célula se generan cientos de reacciones químicas que, juntas, conforman el **metabolismo**. Las uniones químicas que forman parte de él se denominan **metabolitos**. La sucesión ordenada de reacciones químicas con un alto rendimiento, las **rutas metabólicas**, sólo es posible gracias a la existencia de **enzimas** específicas (véase p. 72 y ss.). El rendimiento metabólico de cada célula depende, por lo tanto, de su conformación enzimática, la cual está determinada en los genes. Existe una serie de rutas metabólicas comunes a casi todas las células y organismos. Las rutas responsables de producir, sintetizar y transformar los principales metabolitos, así como de conservar la energía, se conocen como **metabolismo intermediario**.

A. Tipos de alimentación

Las células necesitan *energía* y *sustancias* orgánicas e inorgánicas para vivir. El metabolismo animal, y por ende el humano, sólo representa una de las **formas de alimentación** que se han desarrollado a lo largo del proceso evolutivo. Se pueden distinguir dos grandes grupos de seres vivos según el modo que utilizan para cubrir sus necesidades básicas.

Los principales criterios que se tienen en cuenta para realizar dicha clasificación son 1) la *fuente de energía* que emplean (¿energía solar o química?), 2) la *fuente de electrones* necesaria para poder almacenar energía química en forma de ATP (véase más adelante) (¿uniones orgánicas o inorgánicas?) y 3) el *origen de los átomos de carbono* (¿sustancias orgánicas o CO_2?). Aquellos organismos capaces de generar uniones orgánicas a partir de CO_2 son denominados **autótrofos** ("que se alimenta por sí mismo"). Las plantas y algunos microorganismos pertenecen a esta categoría. Las plantas verdes, por ejemplo, se alimentan de la luz solar y emplean el agua como fuente de electrones (**B**), por lo que se las considera seres *fotolitoautótrofos*. Los animales, por el contrario, necesitan sustancias orgánicas para cumplir las tres funciones mencionadas anteriormente. Es por ello que se los denomina seres **heterótrofos** ("que se alimenta de otros") y pertenecen a la subcategoría *quimioorganoheterótrofos*. Existen asimismo microorganismos completamente independientes como ciertas arqueobacterias anaeróbicas que se alimentan exclusivamente de CO_2 y agua. Se las denomina por ello *quimiolitótrofas*.

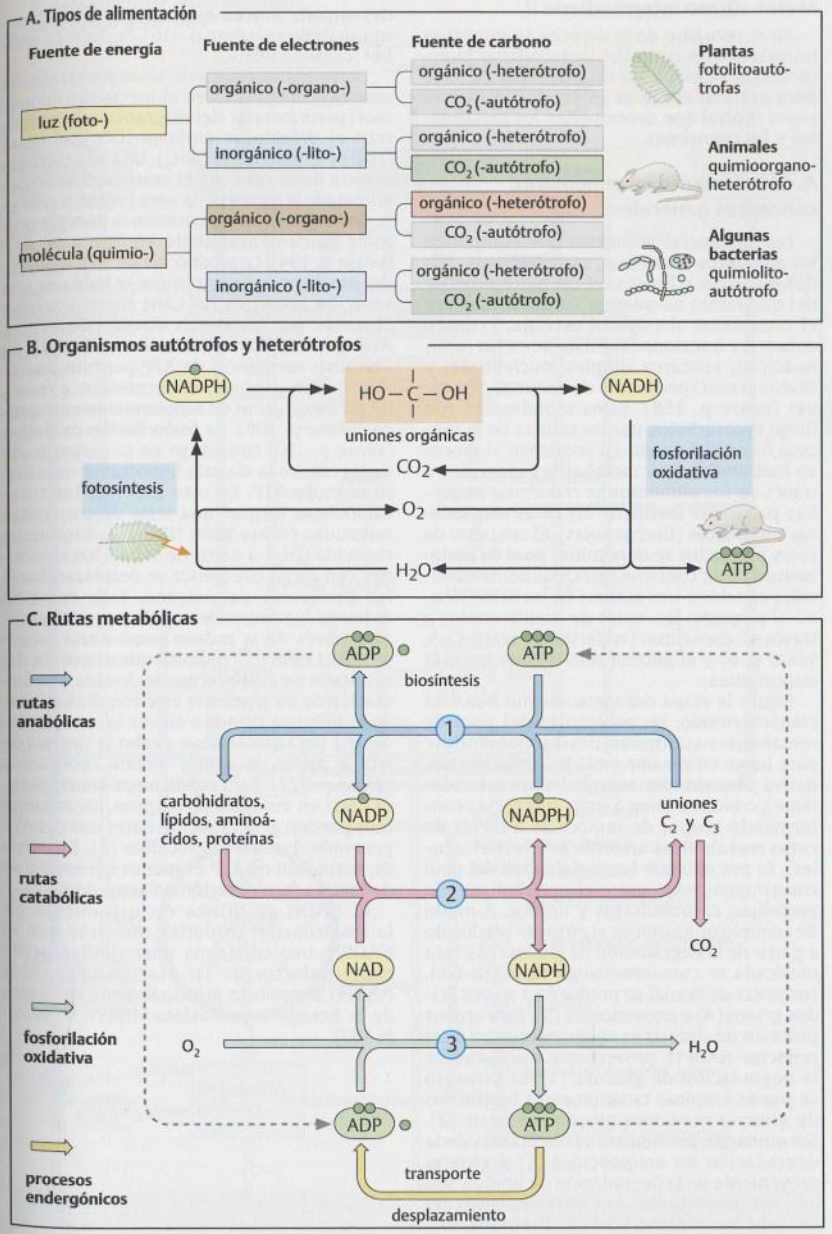
B. Organismos autótrofos y heterótrofos

Los animales, seres *heterótrofos*, dependen del rendimiento metabólico de las plantas, seres *autótrofos* (**A**), ya que sólo pueden emplear sustancias orgánicas "prefabricadas" como fuente de alimento. Las plantas les brindan no sólo moléculas orgánicas sino también el *oxígeno* necesario para vivir. De hecho, casi la totalidad de las moléculas de oxígeno presente en la atmósfera proviene de la **fotosíntesis** de las plantas (izquierda). Durante la *fase luminosa*, primera etapa de la fotosíntesis, el agua (H_2O) y la energía solar se convierten en oxígeno y electrones con una fuerte carga energética en forma de NADPH. En una segunda etapa, la coenzima reducida le permite a la planta transformar el CO_2 en sustancias orgánicas como la glucosa (*fase oscura*). Tanto los animales como las plantas ponen en funcionamiento el **metabolismo catabólico** (derecha, véase **C**) para sintetizar la glucosa y convertirla nuevamente en CO_2 y H_2O, proceso clave para la obtención de energía química en forma de ATP (véase p. 104). Ambos mecanismos pueden diagramarse como un circuito cerrado, como en el recuadro de la derecha, cuyo objetivo no es otro que el de convertir la energía solar en ATP.

C. Rutas metabólicas

En el metabolismo animal los elementos orgánicos son reducidos a pequeños microelementos a través de las **rutas metabólicas catabólicas** (flechas rojas). Como consecuencia, se crea un *pool de metabolitos* de uniones C_2 y C_3 que, o bien continúan sufriendo transformaciones catabólicas y se utilizan para obtener energía en el proceso de **fosforilación oxidativa**, o se convierten en moléculas más complejas mediante las **rutas metabólicas anabólicas** (flechas azules). Las rutas catabólicas liberan coenzimas reducidas que brindan electrones (*"equivalentes de reducción"*) útiles tanto para la fosforilación (en forma de NADH) como para las rutas anabólicas (en forma de NADPH).

El nucleótido **adenosintrifosfato** (ATP, véase p. 104) constituye el método de almacenamiento de energía química más importante de toda célula. La división *exergónica* de ATP permite que se lleven a cabo procesos *endergónicos* (que absorben energía) mediante un **acoplamiento energético** (véase p. 106). La mayor parte de las rutas metabólicas anabólicas y procesos de desplazamiento y transporte responden a mecanismos endergónicos.



Metabolismo intermediario II

En el recuadro de la derecha se muestran las principales rutas del metabolismo intermediario humano en un *diagrama de flujo* para graficar cómo se interrelacionan y el papel central que desempeñan los metabolitos y las coenzimas.

A. Metabolismo intermediario: conceptos generales

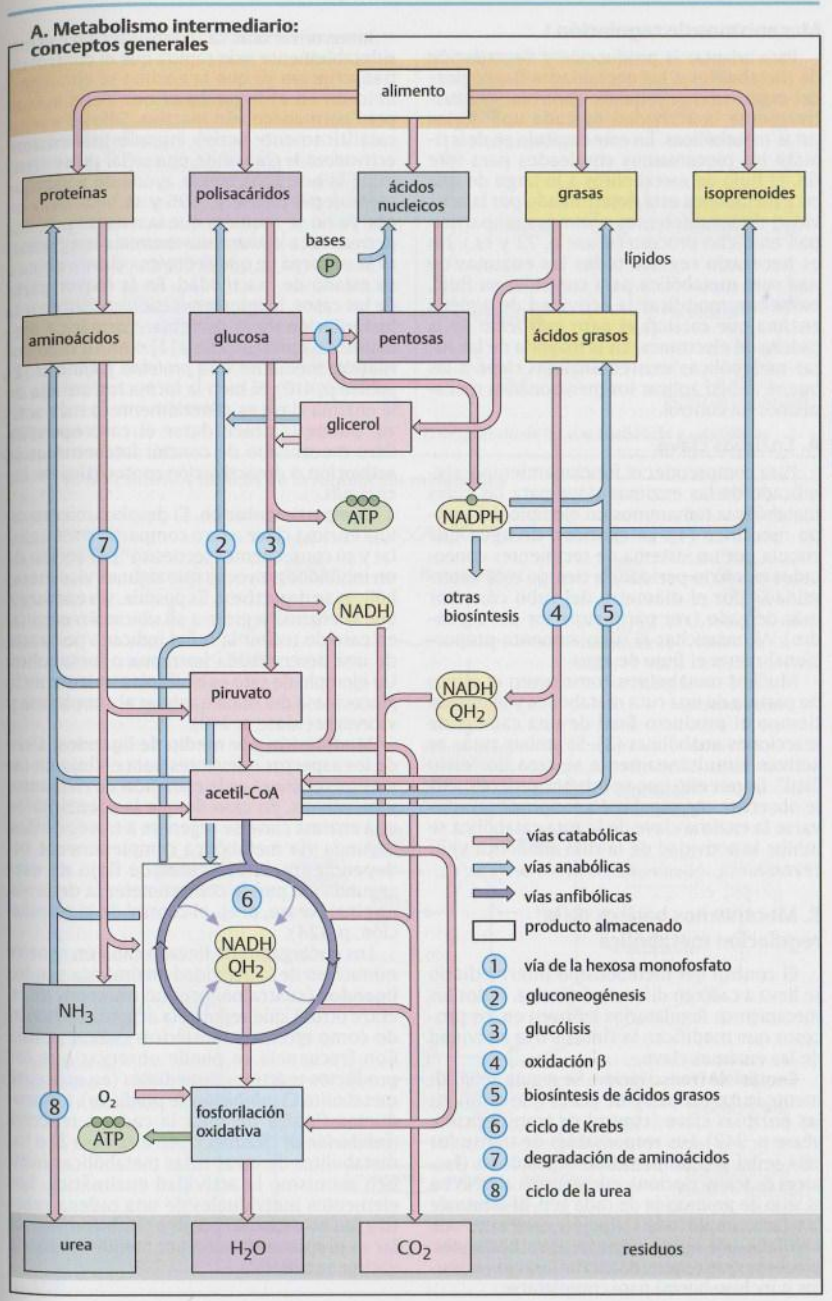
Las sustancias *polímeras* que componen los **alimentos** (proteínas, carbohidratos, ácidos nucleicos y lípidos; véase parte superior del diagrama) no pueden ser utilizadas por el organismo sin ayuda externa. Primero deben ser fraccionadas en *monómeros* (aminoácidos, azúcares simples, nucleobases y ácidos grasos) por medio de enzimas digestivas (véase p. 268). Estos monómeros son luego reabsorbidos por las células de la mucosa intestinal dando así comienzo al proceso metabólico. Los metabolitos ingeridos a través de los alimentos se reducen a pequeñas partículas mediante las **rutas metabólicas catabólicas** (flechas rojas). El conjunto de estos productos se denomina **"pool de metabolitos"**. Éste contiene principalmente moléculas con dos o tres átomos de carbono, siendo el *piruvato*, los *restos de acetilo* unidos a través de coenzimas (en forma de acetil-CoA, véase p. 8) y el *glicerol* sólo tres de los más importantes.

Según la etapa del metabolismo que esté transcurriendo, las moléculas del pool de metabolitos continúan descomponiéndose para luego emplearse en la **fosforilación oxidativa** para obtener energía (véase más adelante), o bien se unen a otras sustancias conformando grupos de moléculas a través de **rutas metabólicas anabólicas** (flechas azules). Es por ello que los metabolitos del pool constituyen nexos entre el metabolismo de proteínas, carbohidratos y lípidos. A modo de ejemplo utilizaremos el *piruvato* producido a partir de la degradación de glucosa (**3**). Esta molécula se convierte luego en *acetil-CoA*, sustancia de la cual se producen a su vez ácidos grasos (**4**) e isoprenoides (**5**). Para ambos procesos de síntesis es necesario que actúe el reductor NADPH, proveniente asimismo de la degradación de glucosa (**1**). El piruvato se puede emplear también en la biosíntesis de glucosa mediante gluconeogénesis (**2**). Sin embargo, los elementos resultantes de la degradación de *aminoácidos* (7) y *glicerol* proveniente de la degradación de lípidos, son aún más importantes. Los intermediarios del ciclo del ácido cítrico (ciclo de Krebs) (**6**) forman también parte del mencionado pool de metabolitos. Esta ruta metabólica cíclica desempeña funciones tanto catabólicas como anabólicas (véase p. 116), es decir es **anfibol** (círculo violeta).

Entre los residuos de la degradación de sustancias orgánicas en el metabolismo animal (parte inferior del diagrama) se encuentran el *dióxido de carbono* (CO_2), el *agua* (H_2O) y el *amoníaco* (NH_3). Una vez iniciado el ciclo de la urea (**8**), el amoníaco toxico es eliminado a través de la *urea* (véase p. 172).

Los organismos almacenan la energía química fundamentalmente en forma de ATP (véase p. 104). La *producción* de ATP requiere del uso de energía, por lo que se habla de una reacción *endergónica*. Cabe mencionar, no obstante, que durante la división de ATP en ADP y fosfato también se libera energía. La hidrólisis *exergónica* de ATP permite que se desarrollen procesos endergónicos a través de un mecanismo de **acoplamiento energético** (véase p. 106). La **fosforilación oxidativa** (véase p. 110) constituye en la mayor parte de las células la vía más importante en la formación de ATP. En este proceso, las rutas catabólicas forman una serie de coenzimas reducidas (sobre todo NADH y ubiquinona reducida QH_2), a partir de la cual los electrones con carga energética se desplazan hacia las moléculas de oxígeno. Esta reacción redox es fuertemente exergónica y se cataliza a través de la **cadena respiratoria** (véase p. 120). La energía química que se genera del resultado de este proceso se destina a la formación de un gradiente electroquímico (véase p. 108) que brinda a su vez la energía necesaria para que se lleve a cabo la síntesis de ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico (véase p. 122). Bajo condiciones *anaeróbicas*, es decir en ausencia de oxígeno, los organismos pueden generalmente hacer uso del ATP generado durante la glucólisis (**3**). Este tipo de formación de ATP es menos eficiente y se denomina **fermentación** (véase p. 110).

El NADH se utiliza exclusivamente en la fosforilación oxidativa mientras que el NADPH, una coenzima muy similar, actúa como reductor de las vías anabólicas. El NADPH se produce principalmente en la ruta de la hexosa monofosfato (HMW, **1**, véase p. 132).



Mecanismos de regulación I

Para adaptar la producción y degradación de metabolitos a las necesidades fisiológicas del organismo se requiere controlar exhaustivamente la actividad de cada una de las rutas metabólicas. En este capítulo se describirán los mecanismos empleados para este fin. El flujo de metabolitos a lo largo de una ruta metabólica está determinado por la actividad de las diferentes **enzimas** que participan en dicho proceso (véase p. 72 y ss.). No es necesario regular todas las enzimas de una ruta metabólica para controlar su flujo, basta con modificar la actividad de aquella enzima que cataliza el paso *más lento* de la cadena de electrones. En la mayoría de las rutas metabólicas existen **enzimas clave** a las que se deben aplicar los mencionados mecanismos de control.

A. Enzimas clave

Para comprender el funcionamiento y significado de las enzimas clave para las rutas metabólicas tomaremos un ejemplo del campo mecánico (**1**). La cantidad de agua que circula por un sistema de recipientes conectados en cierto período de tiempo está determinada por el diámetro del tubo conector más delgado (ver parte superior del recuadro). Al ensanchar el tubo aumenta proporcionalmente el flujo de agua.

Muchos metabolitos constituyen el punto de partida de una ruta metabólica y al mismo tiempo el producto final de una cadena de reacciones anabólicas (**2**). Si ambas rutas se activan simultáneamente se crea un "ciclo fútil". Es por ello que se intenta generalmente observar una **regulación recíproca**: al activarse la enzima clave de la ruta catabólica se inhibe la actividad de la ruta anabólica y viceversa.

B. Mecanismos básicos de la regulación metabólica

El control del metabolismo intermediario se lleva a cabo en diferentes niveles. Todos los mecanismos regulatorios influyen en los procesos que modifican la síntesis o la actividad de las enzimas clave.

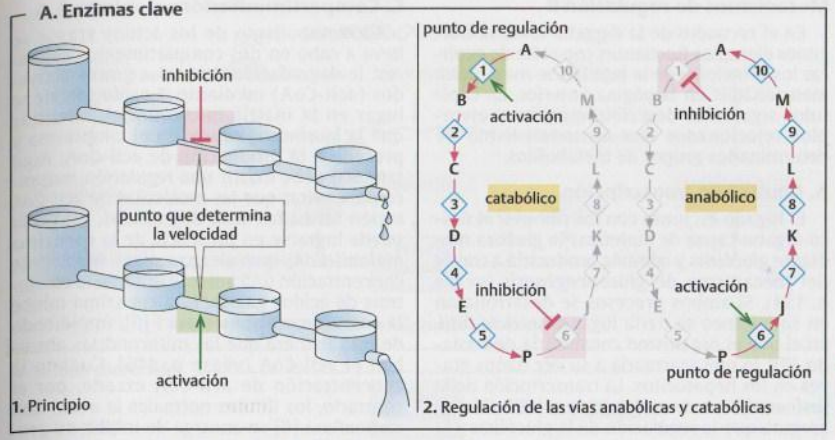
Control de transcripción. Se regula generalmente la *transcripción* de genes que codifican las enzimas clave (control de transcripción, véase p. 242). Los responsables de transmitir esta señal son las proteínas reguladoras (**factores de transcripción**), que se unen al DNA en el sitio de *promoción* de cada gen. El efecto de los factores de transcripción está a su vez regulado por *metabolitos* (A, Z) u *hormonas*, procesos que requieren cierto tiempo (minutos o incluso horas) para completarse.

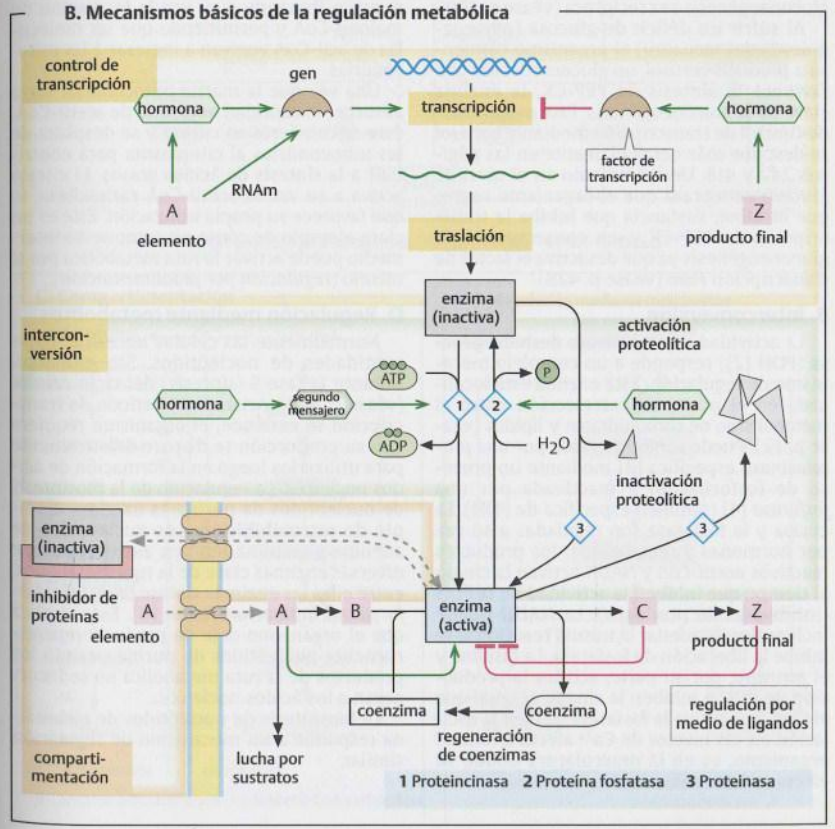
Interconversión. La *interconversión* es considerablemente más rápida que el control de transcripción ya que la enzima se encuentra ubicada en el lugar en el que debe actuar pero permanece aún inactiva. Sólo se vuelve catalíticamente activa cuando una *enzima activadora* le transmite una señal proveniente de la hormona con la ayuda de segundos mensajeros (véase p. 406 y ss.). En caso de que ya no se requiera que la ruta metabólica permanezca activa, una *enzima desactivadora* se encarga de que la enzima clave vuelva a su estado de inactividad. En la mayor parte de los casos, la interconversión consiste en la **fosforilación** de la proteína enzimática mediante una *proteincinasa* [1] o en su **defosforilación** mediante una *proteína fosfatasa* [2] (véase p. 410). Si bien la forma fosforilada de la enzima clave es generalmente la más activa, puede también darse el caso opuesto. Otro mecanismo de control frecuente es la **activación** o **desactivación proteolítica** de las enzimas.

Compartimentación. El desplazamiento de una enzima clave a otro compartimento celular y su consecuente "secuestro" por acción de un inhibidor provocan que algunas vías metabólicas se desactiven. Es posible, sin embargo, que la enzima regrese a su ubicación original en caso de recibir la señal indicada por parte de una determinada hormona o metabolito. Un ejemplo de esto es el desplazamiento de la glucocinasa del núcleo celular al citoplasma y viceversa (véase p. 140).

Modulación por medio de ligandos. Otro de los aspectos relevantes para el flujo en las vías metabólicas es la *existencia de elementos y coenzimas*. En caso de que la coenzima de una enzima clave se regenere a través de una segunda vía metabólica completamente independiente, la velocidad de flujo de esta segunda vía puede comprometer la de la vía original (véase, p. ej., el control de la respiración, p. 124).

Los encargados de llevar a cabo un control minucioso de la actividad enzimática son los **ligandos** (sustratos, productos, coenzimas, entre otros), que regulan la actividad actuando como *efectores alostéricos* (véase p. 80). Con frecuencia se puede observar que los productos reactivos inmediatos (en este caso metabolito C, *inhibición de producto*), los productos finales de toda la cadena reactiva (*inhibición de "feedback"*, en este caso Z) o los metabolitos de otras rutas metabólicas inhiben asimismo la actividad enzimática. Los elementos individuales de una cadena reactiva (en este caso A) pueden también estimular su propia utilización por medio de la activación enzimática.





Mecanismos de regulación II

En el recuadro de la derecha tomamos algunos ejemplos frecuentes con el fin de explicar los principios de la regulación metabólica mencionados en la página anterior. En capítulos siguientes describiremos otros ejemplos relacionados con el metabolismo de determinados grupos de metabolitos.

A. Control de transcripción

El hígado es, junto con los riñones, el único órgano capaz de sintetizar la glucosa mediante *glucólisis* y además producirla a través del mecanismo de *gluconeogénesis* (véase p. 134). Si ambos procesos se desarrollaran en simultáneo se daría lugar a un *ciclo fútil*, en el que el organismo consumiría demasiado ATP, lo que acarrearía a su vez daños graves en los hepatocitos. La transcripción de la **fosfoenolpiruvato carboxicinasa** (PEP-CK [1]) asegura que la regulación de la glucólisis y la gluconeogénesis sea recíproca (véase p. 100).

Al sufrir un déficit de glucosa (parte izquierda del recuadro) el organismo comienza a producir *cortisol*, un glucocorticoide que favorece la síntesis de PEP-CK, la enzima clave de la gluconeogénesis. Este mecanismo de control de transcripción mediante cortisol se describe más detalladamente en las páginas 242 y 418. Un incremento en el nivel de glucosa provocará que el organismo segregue *insulina*, sustancia que inhibe la transcripción de PEP-CK y, en consecuencia, la gluconeogénesis ya que desactiva el factor de transcripción *Foxo* (véase p. 428).

B. Interconversión

La actividad de la **piruvato deshidrogenasa** (PDH [2]) responde a un complejo mecanismo de regulación. Esta enzima está localizada en el punto de intersección entre el metabolismo de carbohidratos y lípidos (véase p. 12). Puede ser desactivada por una *proteincinasa* específica [3] mediante un proceso de fosforilación y reactivada por una *fosfatasa* [4] (también específica de PDH). La cinasa y la fosfatasa son reguladas a su vez por hormonas y metabolitos: los productos reactivos *acetil-CoA* y *NADH* activan la cinasa al tiempo que inhiben la actividad de la PDH (inhibición de producto). La *NADH* puede incluso desencadenar la misma reacción si se inhibe la liberación de fosfatasa. La *insulina* y el *piruvato*, por su parte, activan la producción de PDH e inhiben la cinasa, al igual que el Ca^{2+}, que activa la fosfatasa. Si bien la oscilación en los niveles de Ca^{2+} afecta a todo el organismo, es en la musculatura donde su efecto se hace más visible.

C. Compartimentación

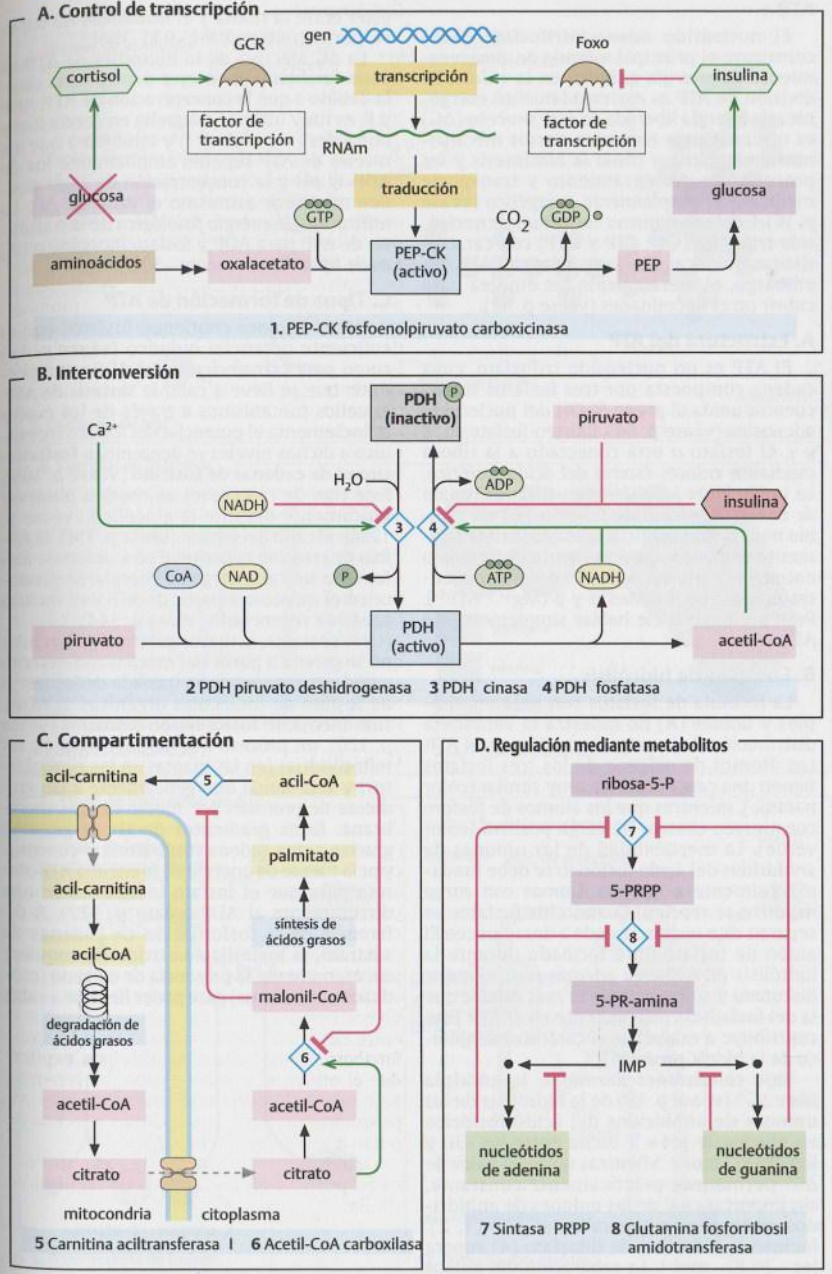
El metabolismo de los ácidos grasos se lleva a cabo en dos compartimentos celulares: la degradación de ácidos grasos activados (acil-CoA) mediante *β-oxidación* tiene lugar en la matriz mitocondrial, mientras que la *biosíntesis* ocurre en el citoplasma y precede a la producción de acil-CoA. Aquí también debe existir una *regulación recíproca* para evitar que las moléculas de acil-CoA recién formadas sean degradadas. Esto sólo puede lograrse en presencia de la coenzima *malonil-CoA*, que alcanza altos niveles de concentración únicamente durante la biosíntesis de ácidos grasos. Esta coenzima inhibe la **carnitina aciltransferasa I** [5], impidiendo de esta manera que las mitocondrias absorban el acil-CoA (véase p. 146). Cuando la concentración de acil-CoA excede, por el contrario, los límites normales la **acetil-CoA carboxilasa** [6] se encarga de inhibir su producción frenando a su vez la formación de malonil-CoA y permitiendo que las moléculas de acil-CoA vuelvan a ingresar a las mitocondrias.

Una vez que la matriz mitocondrial logra absorber la cantidad necesaria de acetil-CoA, éste se convierte en *citrato* y se desplaza de las mitocondrias al citoplasma para contribuir a la síntesis de ácidos grasos. El citrato activa a su vez la acetil-CoA carboxilasa, lo que favorece su propia utilización. Éste es un claro ejemplo de cómo un compuesto intermedio puede activar la ruta metabólica por sí mismo (*regulación por proalimentación*).

D. Regulación mediante metabolitos

Normalmente las células necesitan bajas cantidades de nucleótidos. Sin embargo, durante la fase S (síntesis) del ciclo celular (véase p. 444) y cuando el período de transcripción se extiende, el organismo requiere que su producción se dispare drásticamente para utilizarlos luego en la formación de ácidos nucleicos. La regulación de la biosíntesis de nucleótidos de purina es un claro ejemplo de **retroinhibición**. Los nucleótidos de adenina y guanina inhiben alostéricamente diversas enzimas clave de la ruta metabólica, entre ellas las enzimas *sintasa PRPP* [7] y *fosforribosil aminotransferasa* [8]. Esto explica que el organismo deje de producir repentinamente nucleótidos de purina cuando los productos de la ruta metabólica no se incorporan a los ácidos nucleicos.

La biosíntesis de nucleótidos de pirimidina responde a un mecanismo de regulación similar.



ATP

El nucleótido **adenosintrifosfato** (ATP) constituye el principal **método de almacenamiento de energía química** en la célula. La división de ATP es extremadamente exergónica: la energía liberada en este proceso (ΔG) es utilizada para fomentar ciertos mecanismos endergónicos como la biosíntesis y los procesos de desplazamiento y transporte mediante el *acoplamiento energético* (véase p. 16). Existen asimismo *coenzimas de nucleósido trifosfato* (GTP, CTP y UTP) con características químicas similares a las del ATP. Sin embargo, el metabolismo las emplea para cubrir otras necesidades (véase p. 92).

A. Estructura del ATP

El ATP es un nucleósido trifosfato, cuya cadena compuesta por tres fosfatos se encuentra unida al grupo 5′-OH del nucleósido adenosina (véase p. 64). Existen fosfatos α, β y γ. El fosfato α está conectado a la ribosa mediante *enlaces ésteres del ácido fosfórico*. La unión *entre* los diferentes fosfatos (*unión de anhídridos del ácido fosfórico*) es en cambio mucho más débil. La única coenzima realmente efectiva es generalmente el complejo entre ATP y un ion de Mg^{2+}, que se encuentra unido a los fosfatos α y β ($Mg^{2+} \cdot ATP^{4-}$). Pese a esto se suele hablar simplemente de ATP.

B. Energías de hidrólisis

La fórmula de fosfatos con uniones simples y dobles (**A**) no muestra la verdadera distribución de la carga energética en el ATP. Los átomos de oxígeno de los tres fosfatos tienen una carga negativa muy similar (color naranja), mientras que los átomos de fósforo constituyen centros de carga positiva (color verde). La inestabilidad de las uniones de anhídridos del ácido fosfórico se debe fundamentalmente a que *los átomos con carga negativa se repelen*. Cuando los fosfatos se separan este rechazo tiende a desaparecer. El anión de fosfato libre formado durante la hidrólisis de ATP está además mucho *mejor hidratado* y su *resonancia* es *más estable* que la del fosfato correspondiente en el ATP. Esto contribuye a exacerbar el carácter exergónico de la hidrólisis de ATP.

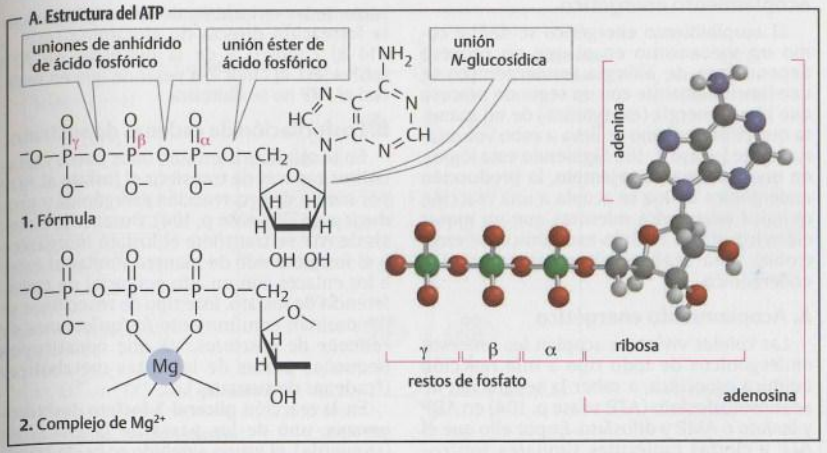
Bajo condiciones normales, la entalpía libre $\Delta G^{0'}$ (véase p. 18) de la hidrólisis de las uniones de anhídridos del ácido fosfórico en niveles de pH = 7 oscila entre los -30 y los -35 $kJ \cdot mol^{-1}$. Mientras tanto, el valor de $\Delta G^{0'}$ permanece prácticamente constante, sin importar cuál de las uniones de anhídridos es la que se separa en el ATP (**1**, **2**). Incluso la hidrólisis de difosfato (**4**) supera los $-30\ kJ \cdot mol^{-1}$. La separación del enlace éster entre la ribosa y el fosfato (**3**) no supera, por el contrario, los $-9\ kJ \cdot mol^{-1}$.

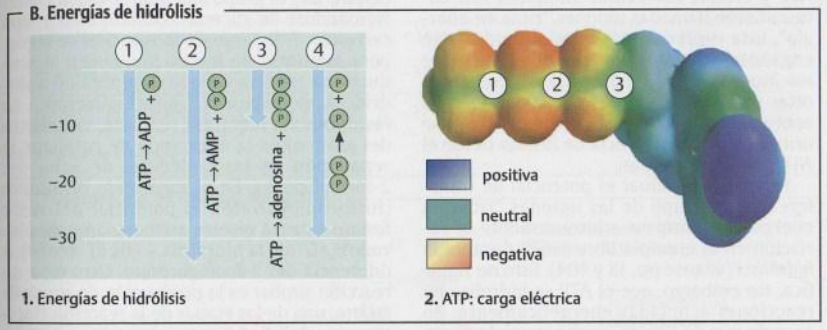
La ΔG efectiva de la hidrólisis de ATP es considerablemente mayor dentro de la célula debido a que la concentración de ATP, ADP y P_i es muy inferior a aquella en condiciones normales ($= 1\ mol \cdot L^{-1}$) y también a que los niveles de ATP superan ampliamente los de ADP. El pH y la concentración de Mg^{2+} pueden modificar asimismo el valor de ΔG. La *utilización de energía fisiológica* de la hidrólisis de ATP para ADP y fosfato inorgánico (P_i) es de aproximadamente $-50\ kJ \cdot mol^{-1}$.

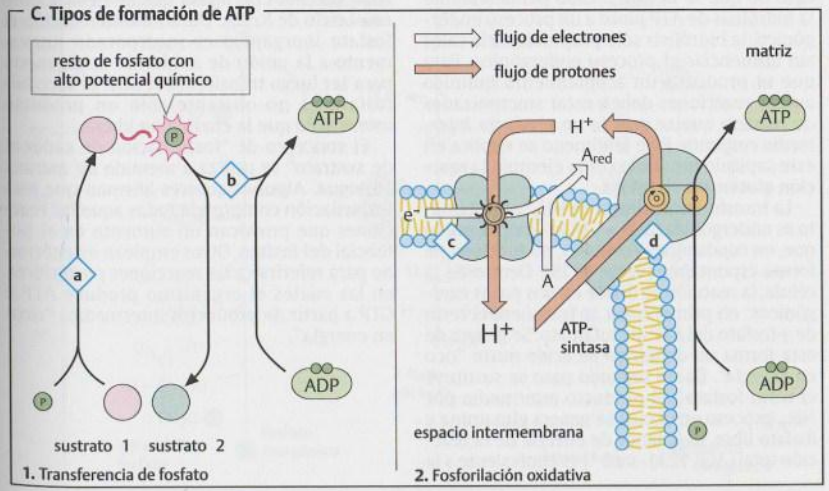
C. Tipos de formación de ATP

Pocas uniones contienen fosfatos con el suficiente potencial químico (véase p. 18) como para transferírselos al ADP y así permitir que se lleve a cabo la **síntesis de ATP**. Aquellos mecanismos a través de los cuales se incrementa el potencial del fosfato inorgánico a dichos niveles se denominan **fosforilaciones de cadenas de sustrato** (véase p. 106). Este tipo de reacciones se pueden observar únicamente durante la glucólisis (véase p. 130) y el ciclo del citrato (véase p. 114). El *fosfato de creatina* constituye otra unión de fosfato con una alta carga de energía. Se produce en el músculo a partir de ATP y es incluso capaz de regenerarlo (véase p. 344).

No obstante, la mayor parte del ATP celular no se genera a partir del mecanismo descrito anteriormente (es decir, traslado de los restos de fosfato de moléculas orgánicas al ADP), sino mediante **fosforilación oxidativa** (véase p. 120), un proceso que se desarrolla en las mitocondrias (en las plantas en los cloroplastos) y está unido energéticamente a un gradiente de protones por medio de una membrana. Estos gradientes de H^+ se generan gracias a una cadena respiratoria y constituyen la fuente de energía de la enzima *ATP-sintasa* para que el fosfato inorgánico se una directamente al ADP (véase p. 122). A diferencia de la fosforilación de cadenas de sustrato, la fosforilación oxidativa requiere necesariamente la presencia de oxígeno (condiciones *aeróbicas*) para poder llevarse a cabo.







Acoplamiento energético

El acoplamiento energético se define como un mecanismo en el que un proceso dependiente de energía (endergónico) se une funcionalmente con un segundo proceso que libera energía (exergónico) de tal manera que el mecanismo se lleva a cabo voluntariamente (véase p. 16). Siguiendo esta lógica, en una linterna por ejemplo, la producción endergónica de luz se acopla a una reacción química exergónica mientras que un motor eléctrico utiliza el flujo exergónico de electrones para realizar el trabajo mecánico endergónico.

A. Acoplamiento energético

Las células vivientes acoplan los procesos endergónicos de todo tipo a una reacción química específica, a saber la separación de **adenosintrifosfato** (ATP, véase p. 104) en ADP y fosfato o AMP y difosfato. Es por ello que el ATP y ciertas moléculas similares son comúnmente llamadas uniones "ricas en energía". Esta expresión es de todos modos algo engañosa, ya que la energía de enlace entre los átomos de ATP no es mayor que entre otras moléculas, pero sí lo es la cantidad de energía (expresada en ΔG, véase p. 18) que se utiliza en la transferencia de fosfato desde el ATP a otras moléculas.

Para poder evaluar el potencial de transferencia de grupo de las uniones "ricas en energía" se compara arbitrariamente la variación en la entalpía libre ($\Delta G^{0'}$) durante la *hidrólisis* (véanse pp. 18 y 104). Esto no significa, sin embargo, que el ATP se hidroliza en reacciones acopladas energéticamente. En caso de que se llevara a cabo paralelamente la hidrólisis de ATP junto a un proceso endergónico, la hidrólisis sólo proporcionaría calor sin influenciar el proceso endergónico. Para que se produzca un acoplamiento químico ambas reacciones deben estar sincronizadas de manera que se genere un *producto intermedio conjunto*. Este fenómeno se explica en este capítulo tomando como ejemplo la **reacción glutamina sintetasa**.

La transferencia directa de NH_4^+ al glutamato es endergónica ($\Delta G^{0'} = +14$ kJ · mol^{-1}), por lo que, en condiciones normales, no funciona de forma espontánea (véase p. 18). Dentro de la célula, la reacción se divide en dos pasos exergónicos: en primer lugar se transfiere el resto de γ-fosfato del ATP al glutamato. Se genera de esta forma un *anhídrido de ácido mixto* "rico en energía". En un segundo paso se sustituye el resto fosfato del producto intermedio por NH_3, proceso en el cual se genera glutamina y fosfato libre. El balance de energía de la reacción total ($\Delta G^{0'}$ 17 kJ · mol^{-1}) es equivalente a la suma de las variaciones de la entalpía libre de la formación directa de glutamina ($\Delta G^{0'} = +14$ kJ · mol^{-1}) y de la hidrólisis de ATP ($\Delta G^{0'} = -31$ kJ · mol^{-1}) a pesar de que en realidad el ATP no se hidroliza.

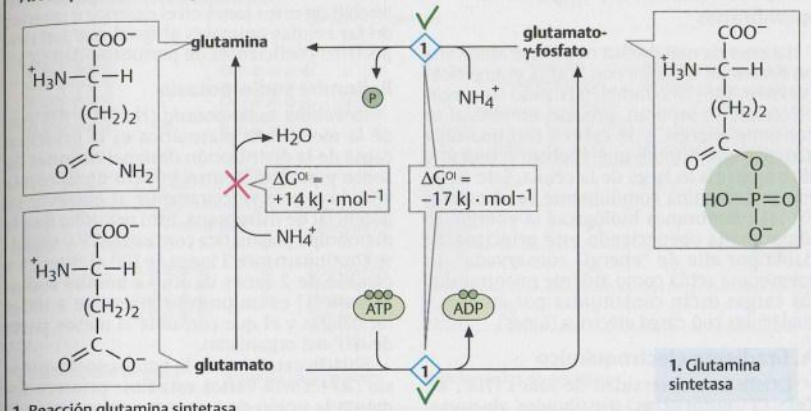
B. Fosforilación de cadenas de sustrato

En la célula existen sólo unos pocos metabolitos capaces de transferir el fosfato al ADP por medio de una reacción exergónica y producir así ATP (véase p. 104). Durante la síntesis de ATP se transfiere el fosfato inorgánico o el fosfato unido de manera similar al éster a los enlaces con un alto potencial de transferencia de fosfato. Este tipo de reacciones se denominan comúnmente *fosforilaciones de cadenas de sustratos*, ya que constituyen pequeñas partes de las rutas metabólicas ("cadenas de sustrato").

En la reacción **gliceral-3-fosfato deshidrogenasa**, uno de los pasos de la glucólisis (izquierda), el grupo aldehído se oxida transformándose de gliceral-3-fosfato a un grupo carboxilo. A lo largo de la reacción se incorpora asimismo un fosfato inorgánico al producto, de manera tal que se genera un anhídrido ácido mixto (1,3-bifosfoglicerato). La **fosfopiruvato hidratasa** (enolasa, ver centro del gráfico) es la encargada de catalizar la separación de las moléculas de agua del 2-fosfoglicerato. En el *enolfosfato* resultante (fosfoenolpiruvato), el potencial del resto fosfato alcanza niveles extremadamente elevados ($\Delta G^{0'}$ de la hidrólisis = −62 kJ · mol^{-1}), a diferencia del 2-fosfoglicerato. Otro tipo de reacción similar es la producción de *succinil-fosfato*, una de las etapas de la reacción tiocinasa **succinil-CoA ligasa** que se lleva a cabo en el ciclo de Krebs. Durante esta reacción el fosfato inorgánico es incorporado nuevamente a la unión de anhídrido ácido mixto para ser luego transferido al GDP. El succinil-fosfato es no obstante sólo un producto intermedio que la enzima no libera.

El concepto de "fosforilación de cadenas de sustrato" se utiliza a menudo de manera ambigua. Algunos autores afirman que esta fosforilación comprende todas aquellas reacciones que provocan un aumento en el potencial del fosfato. Otros emplean este término para referirse a las reacciones posteriores, en las cuales el organismo produce ATP o GTP a partir de productos intermedios "ricos en energía".

A. Acoplamiento energético

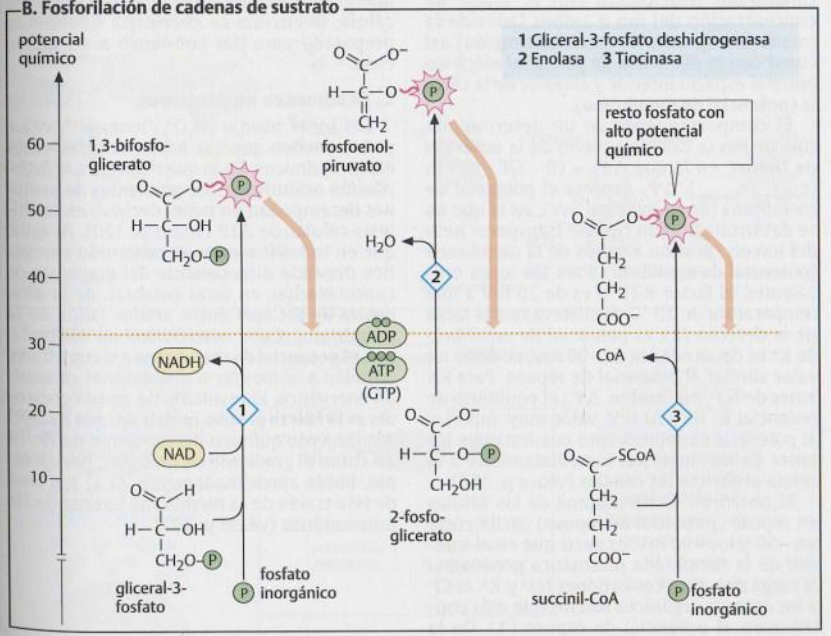


1. Reacción glutamina sintetasa

reacción 1:	glutamato	+	NH_3		+ 14 kJ · mol^{-1}		glutamina	+ H_2O
reacción 2:	ATP	+	H_2O		− 31 kJ · mol^{-1}		ADP	+ Ⓟ
suma :	glutamato	+	NH_3 + ATP		− 17 kJ · mol^{-1}		glutamina	+ ADP + Ⓟ

2. Balance de energía

B. Fosforilación de cadenas de sustrato



Almacenamiento de energía en las membranas

La energía metabólica no sólo se almacena en forma de uniones con "carga energética" (véase p. 106) sino también cuando las cargas eléctricas se separan, proceso en el cual se consume energía, y se cubren con una capa aislante que impide que vuelvan a unirse y distribuirse a lo largo de la célula. Este sistema se denomina comúnmente *condensador*. En las membranas biológicas la energía es almacenada obedeciendo este principio. Se habla por ello de "energía conservada". La membrana actúa como aislante mientras que las cargas están constituidas por átomos y moléculas con carga eléctrica (*iones*).

A. Gradiente electroquímico

Existe una diversidad de iones (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-, entre otros) distribuidos aleatoriamente fuera y dentro de la célula viva (**1**). Esto se debe al efecto de ciertos procesos de transporte activo (**B**) y a que las membranas biológicas contienen **canales iónicos** selectivos que regulan el flujo de ciertos tipos de iones (véase p. 402). El **gradiente electroquímico** es el que determina si un ion atraviesa la membrana o no la atraviesa, y en qué dirección lo hace. Es por ello que está íntimamente relacionado con el grado de concentración del ion a ambos lados de la membrana (*gradiente de concentración*) así como con la *diferencia de potencial* eléctrico entre el espacio interior y exterior de la célula (**potencial de membrana**).

El comportamiento de un determinado tipo de ion se calcula a través de la **ecuación de Nernst**, en la que $\Delta\Psi_G = (R \cdot T/F \cdot n) \cdot \ln (c_{exterior}/c_{interior})$. $\Delta\Psi_G$ expresa el potencial de membrana (en milivoltios, mV), en el que *no* se desarrolla ningún tipo de transporte neto del ion en cuestión a través de la membrana (**potencial de equilibrio**). Para los iones univalentes, el factor R·T/F·n es de 26 mV a una temperatura de 25 °C. Si observamos la tabla de la derecha (**2**), el potencial de equilibrio de K^+ es de alrededor de –90 mV, es decir un valor similar al potencial de reposo. Para los iones de Na^+, en cambio, $\Delta\Psi_G$ el equilibrio de potencial es de +70 mV, valor muy superior al potencial de reposo. Esto ocasiona que los iones de Na^+ ingresen inmediatamente a la célula al abrirse los canales (véase p. 360).

El potencial de membrana de las células en reposo (**potencial de reposo**) oscila entre los –50 y los –90 mV, es decir que en el interior de la membrana plasmática predomina la carga negativa. Los cationes Na^+ y K^+, el Cl^- y los aniones orgánicos son los que más contribuyen al potencial de reposo (**1**). De la tabla se desprenden los niveles de concentración de estos iones en el exterior e interior de las células animales al igual que los respectivos coeficientes de permeabilidad (**2**).

B. Bomba sodio-potasio

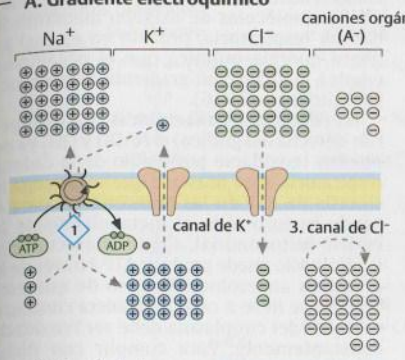
La *bomba sodio-potasio* (Na^+/K^+ - ATPasa) de la membrana plasmática es la principal causa de la distribución desigual de iones de sodio y potasio dentro y fuera de la célula viva, lo que se ve claramente al observar su potencial de membrana. Esto ocasiona que la membrana plasmática consuma ATP y expulse continuamente 3 iones de Na^+ al exterior a cambio de 2 iones de K^+. La **bomba sodio-potasio** [1] es un proceso inherente a todas las células y el que consume la mayor parte de ATP del organismo.

El ciclo catalítico de la bomba sodio-potasio (**2**) recorre varios estadios: primero fomenta la unión de tres iones de sodio en la cara interna de la membrana (parte superior derecha del gráfico). En el exterior de la célula, por su parte, la fosforilación de los restos de aspartato en la subunidad α provoca que se modifique su conformación y se liberen los iones de sodio. En una tercera etapa se unen allí dos iones de potasio. La enzima recupera luego su conformación original gracias a la hidrólisis del aspartilfosfato. Tras liberar los iones de sodio en el interior de la célula, la enzima se encuentra finalmente preparada para dar comienzo a un nuevo ciclo.

C. Gradientes de protones

Los iones oxonio (H_3O^+, "iones H^+", véase p. 14) pueden generar asimismo gradientes electroquímicos. En lo que respecta a la *fosforilación oxidativa*, estos **gradientes de protones** desempeñan un papel decisivo en la síntesis celular de ATP (véase p. 120). Al igual que en todos los iones, el contenido energético depende directamente del gradiente de concentración, en otras palabras, de la **diferencia de pH ΔpH** entre ambos lados de la membrana. Cabe mencionar, no obstante, que el **potencial de membrana** $\Delta\Psi$ contribuye también a aumentar o disminuir el contenido energético. El resultado de ambos cocientes es la **fuerza protón-motriz** Δp, que mide el rendimiento químico del gradiente de H^+. Es así como el gradiente de protones, por ejemplo, libera aproximadamente 24 kJ por mol de H^+ a través de la membrana interna de las mitocondrias (véase p. 122).

A. Gradiente electroquímico

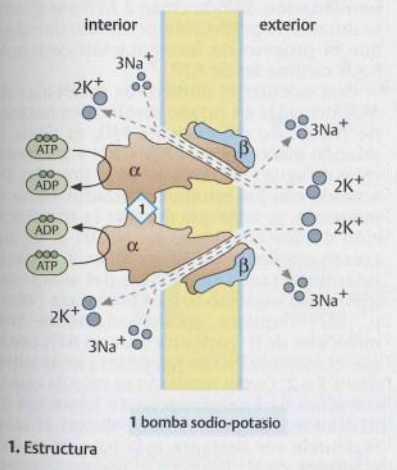


1. Distribución de iones — 1 bomba sodio-potasio

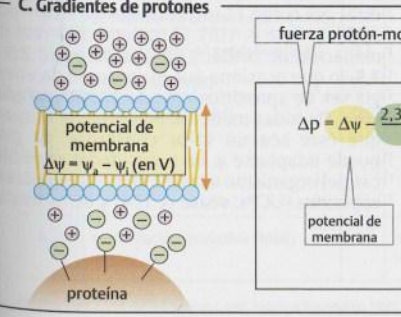
Ion	Nivel de concentración		Permeabilidad	Potencial de equilibrio
	Citoplasma	Espacio extracelular		
	mM	mM	10^9·cm s^{-1}	mV
K^+	100	5	500	–90
Na^+	15	150	5	+60
Cl^-	13	150	10	–80
A^-	138	34	0	–

2. Potenciales de equilibrio

B. Bomba sodio-potasio



C. Gradientes de protones



Metabolismo energético: conceptos generales

A. Metabolismo energético: conceptos generales

Se denomina metabolismo energético al conjunto de rutas metabólicas y reacciones que tienen como objetivo generar energía química en forma de ATP (véase p. 104) en la célula. Según mencionamos anteriormente en la página 96, a lo largo del proceso evolutivo se han ido desarrollando diferentes tipos de alimentación. Los animales, y por ende el ser humano, cuentan con un metabolismo puramente *quimioheterótrofo*. Para producir ATP dependen de sustancias orgánicas que ingieren a través de los alimentos y degradan luego en un proceso oxidativo a través de las rutas metabólicas *catabólicas*. El *oxígeno molecular* (O_2) desempeña un rol clave en este mecanismo ya que su presencia/ausencia determina qué moléculas pueden degradarse y si dicha degradación será sólo parcial o total.

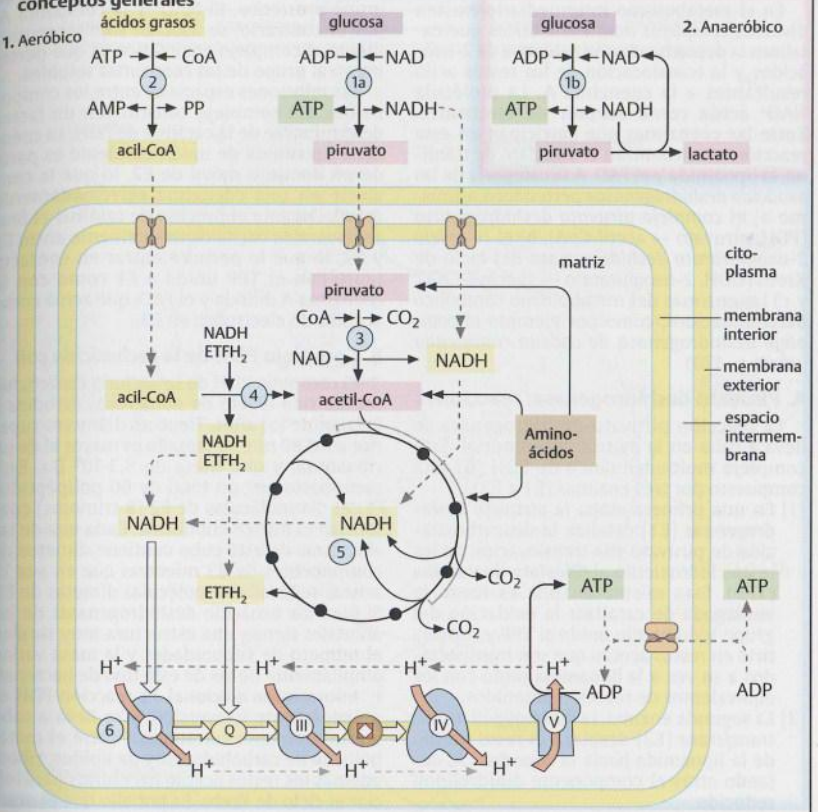
Cuando existen cantidades suficientes de O_2 (**estado aeróbico, 1**), el organismo puede emplear todos los tipos de metabolitos para obtener la energía necesaria. Entre estos metabolitos figuran la glucosa, los ácidos grasos, los aminoácidos y todas aquellas sustancias que ingresan al ciclo de Krebs a través de las rutas catabólicas. En ausencia de O_2 (**estado anaeróbico, 2**) o en caso de que se produzca un déficit temporario de éste (hipoxia), los mamíferos sólo pueden producir ATP si recurren a la descomposición de *glucosa* mediante glucólisis anaeróbica (1a, 1b).

En **condiciones aeróbicas** (parte izquierda del gráfico), el ATP se forma casi exclusivamente mediante fosforilación oxidativa (6). Después de ser activados y transformados en *acil-Co* (2), los **ácidos grasos** son transportados al interior de la matriz mitocondrial por medio de la carnitina (véase p. 146). Una vez allí comienza el proceso de β-oxidación (4), por el cual los ácidos grasos son degradados a restos de acetilo unidos a la coenzima A (CoA). En el citoplasma, la **glucosa** es transformada en piruvato mediante la glucólisis (véase p. 130) y este a su vez en acetil Co-A por descarboxilación oxidativa (3), proceso que tiene lugar en la matriz mitocondrial. El NADH producido en el citoplasma llega a la matriz mitocondrial gracias al transportador malato (véase p. 118). Los restos de acetilo se oxidan hasta formar CO_2 durante el ciclo de Krebs (5). De la degradación de **aminoácidos** resultan asimismo restos de acetilo así como productos que fluyen inmediatamente al ciclo de Krebs (véase p. 168 y sig.). Las coenzimas reducidas (NADH, QH_2) son absorbidas por las moléculas de oxígeno mediante la cadena respiratoria, proceso en el cual se libera energía química que el organismo emplea mediante un gradiente de protones para producir ATP (6).

En **condiciones anaeróbicas** (parte superior derecha del gráfico) el NADH y QH_2 ya no pueden reoxidarse por medio de la cadena respiratoria. Esto ocasiona que se detenga la síntesis de ATP en las mitocondrias paralizando incluso todo el metabolismo de la matriz mitocondrial. Como consecuencia, la célula sólo puede producir ATP a través de la **glucólisis** anaeróbica. En caso de que este proceso se lleve a cabo de manera continua, el NADH del citoplasma debe ser reoxidado constantemente. Para cumplir con dicha exigencia las células animales reducen el piruvato a lactato, siempre bajo condiciones anaeróbicas, para volcarlo luego al torrente sanguíneo. Este tipo de proceso se denomina **fermentación**. Sólo se crean 2 ATP por glucosa durante la producción de lactato debido a que el proceso de fermentación consume bajas cantidades de ATP.

Para calcular el número de moléculas de ATP formadas en estado aeróbico es necesario hacer uso del **cociente P/O**, es decir la relación molar entre el ATP ("P") y las moléculas de agua ("O") creadas en el proceso. De acuerdo con los estudios realizados hasta el momento, se cree que durante la translocación de dos electrones de NADH al O_2 ingresan alrededor de 10 protones al espacio intermembrana. En el caso del ubiquinol (QH_2) sólo ingresan 6. La ATP-sintasa (véase p. 122) requiere aproximadamente tres moléculas de H^+ para sintetizar un ATP, por lo que el cociente P/O no puede ser jamás superior a **3 o 2**. Como resultado se calcula que el consumo de energía asciende hasta los 38 ATP por mol de glucosa. Sin embargo, el valor real suele ser bastante más bajo ya que el gradiente de H^+ favorece el desplazamiento de algunos metabolitos a la matriz mitocondrial así como el intercambio de ATP^{4-} por ADP^{3-} (véase p. 118). El cociente P/O real de oxidación de NADH y QH_2 oscila entre **2,5** y **1,5**, lo que ocasiona que el consumo de energía sea de aproximadamente **32 ATP por glucosa**. De todas maneras, no se puede afirmar que éste sea un valor constante, ya que puede adaptarse a las necesidades específicas del organismo a través de proteínas desacoplantes (UCPs, véase p. 124) y otros mecanismos.

A. Metabolismo energético: conceptos generales



Proceso	Nombre	P.	Reactivo(s)/Producto(s)	Enzima(s) clave	Regulado mediante
1a	glucólisis aeróbica (CP)	131	glucosa → 2 piruvato	p. 139	p. 139
1b	glucólisis anaeróbica (CP)	131	glucosa → 2 lactato	p. 139	p. 125
2	activación de ácidos grasos (MME)	147	ácido graso → acil-CoA	p. 145	p. 145
3	descarboxilación oxidativa (MM)	113	piruvato → acetil-CoA	p. 101	p. 101
4	β oxidación (MM)	147	acil-CoA → n acetil-CoA	p. 145	p. 145
5	ciclo de Krebs (MM)	115 117	acetil-CoA → 2 CO_2	citrato sintasa isocitrato-DH oxoglutarato-DH	citrato↓ NADH ↑ succinil-CoA ↓ ADP ↑, Ca^{2+} ↑, ATP↓ NADH ↓ Succinil-CoA↓ NADH↓
6	fosforilación oxidativa (MMI)	121	NADH, $ETFH_2$, O_2, ADP → NAD^+, ETF, H_2O, ATP	–	$[NAD^+]/[NADH]$ $[ADP]/[ATP]$ p. 125

CP: citoplasma, DH: deshidrogenasa, MM: matriz mitocondrial, MME: membrana mitocondrial exterior, MMI: membrana mitocondrial interior

Oxoácido deshidrogenasas

En el metabolismo intermediario existen diversos *complejos multienzimáticos* que catalizan la **descarboxilación oxidativa** de 2-oxoácidos y la translocación de los restos acilo resultantes a la coenzima A. La molécula NAD^+ actúa como aceptor de electrones. Entre las coenzimas que participan en esta reacción se encuentran el difosfato de tiamina, la lipoamida y el FAD. A la categoría de las *oxoácido deshidrogenasas* pertenecen asimismo a) el *complejo piruvato deshidrogenasa* (PDH, piruvato → acetil-CoA), b) el *complejo 2-oxoglutarato deshidrogenasa* del ciclo de Krebs (ODH, 2-oxoglutarato → succinil-CoA), y c) las enzimas del metabolismo catabólico de aminoácidos, como por ejemplo el *complejo deshidrogenasa de cadena ramificada* (véase p. 170)

A. Piruvato deshidrogenasa: reacciones

La reacción piruvato-deshidrogenasa se lleva a cabo en la matriz mitocondrial. Este complejo multienzimático de PDH (**B**) está compuesto por tres enzimas (E1 a E3).

[1] En una primera etapa la *piruvato deshidrogenasa* [E1] cataliza la descarboxilación de piruvato y la translocación de los restos hidroxietilo al **difosfato de tiamina** (TPP). Esta misma enzima es luego la encargada de catalizar la oxidación del grupo hidroxietilo unido al TPP y convertirlo en restos acetilo que son transportados a su vez a la **lipoamida** junto con los equivalentes de reacción obtenidos.

[2] La segunda enzima, la *dihidrolipoil acetiltransferasa* [E2] desplaza el resto acetilo de la lipoamida hacia la **coenzima A**, dejando atrás el componente dihidrolipoil reducido.

[3] La tercera enzima, la *dihidrolipoil deshidrogenasa* [E3] es la responsable de reoxidar la dihidrolipoil-lisina, proceso durante el cual produce **NADH**. El **FAD** unido a la enzima absorbe los electrones que son translocados al NAD^+ diluido por medio de un puente de disulfuro de la subunidad de E3 (no se muestra en el gráfico) que posee un efecto catalítico. Esto sólo es posible debido a que el entorno en el que se encuentra el FAD del interior de la proteína E3 le brinda un potencial de reducción-oxidación inusualmente bajo (véase p. 13B).

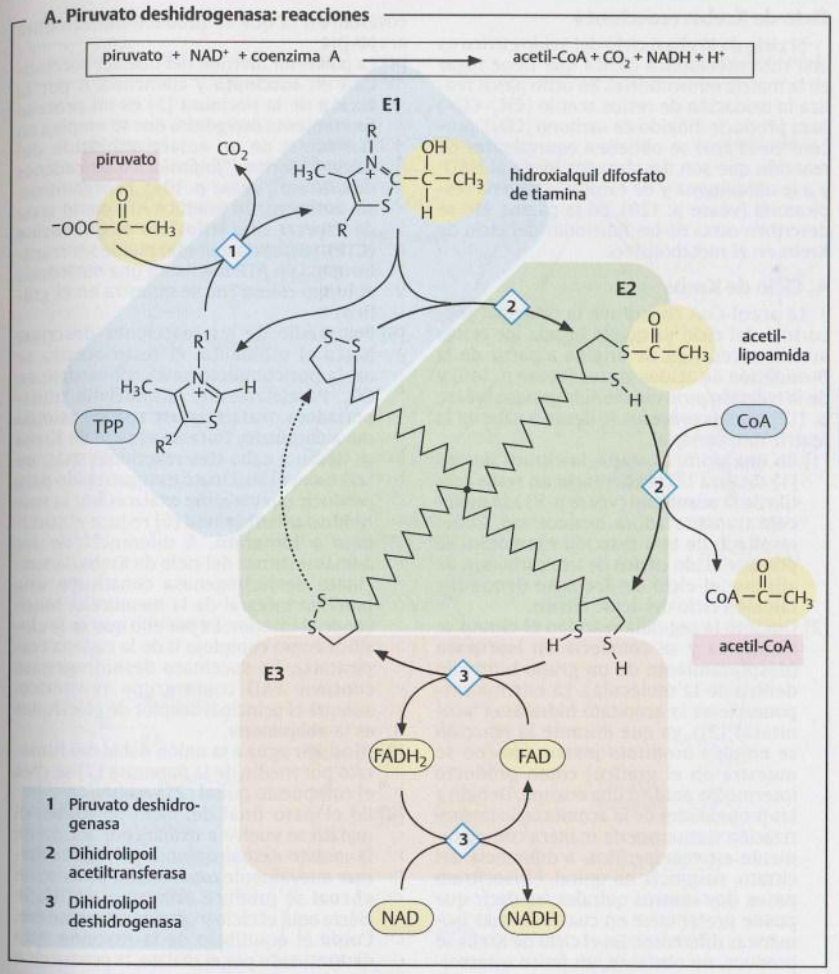
Las cinco **coenzimas** que forman parte del mecanismo reactivo del complejo enzimático se pueden unir a los componentes enzimáticos de diferentes maneras. El difosfato de tiamina está unido en forma no covalente a E1, mientras que la lipoamida y el resto lisina de E2 sí se encuentran unidas de manera covalente y el FAD se conecta a E3 como *grupo prostético*. El NAD^+ y la coenzima A, por el contrario, se asocian sólo temporalmente al complejo enzimático ya que pertenecen al grupo de las coenzimas solubles.

Las relaciones espaciales entre los componentes del complejo constituyen un factor determinante de la catálisis de PDH. La coenzima lipoamida de unión covalente es parte de un dominio móvil de E2, lo que la convierte en una coenzima extremadamente móvil. Durante el proceso de catálisis el *brazo lipoamida* oscila constantemente entre E1 y E3, lo que le permite entrar en contacto tanto con el TPP unido a E1 como con la coenzima A diluida y el FAD, que actúa como aceptor de electrones en E3.

B. Complejo PDH de la *Escherichia coli*

El complejo PDH de la bacteria *Escherichia coli* ha sido objeto de numerosos estudios a lo largo de los años. Tiene un diámetro superior a los 30 nm, su tamaño es mayor al de un ribosoma, y una masa de $5{,}3 \cdot 10^6$ Da. Está compuesto por un total de 60 polipéptidos (**1**, **2**): 24 moléculas de E2 (8 trímeros) conforman el núcleo cubiforme. Cada una de las seis caras de este cubo contiene dímeros de componentes de E3 mientras que en sus 12 aristas se localizan moléculas dímeras de E1. Si bien las oxoácido deshidrogenasas de los animales tienen una estructura muy similar, el número de subunidades y la masa varían ampliamente de las de este tipo de bacterias.

Información adicional. La reacción PDH es prácticamente irreversible y se lleva a cabo en un momento estratégico: entre el metabolismo de carbohidratos y de lípidos. Libera además los restos acetilo necesarios para iniciar el ciclo de Krebs. Es por ello que el organismo regula la actividad de la PDH de manera muy estricta. En las células animales, la **interconversión** desempeña un papel clave (véase p. 102B). Algunas *proteincinasas* específicas de PDH desactivan los componentes de E1 mediante fosforilación, mientras que las *proteínas fosfatasas* son las encargadas de reactivarlos. La unión de cinasas y fosfatasas al complejo PDH está regulada por metabolitos. Es así como la presencia de altos niveles de concentración de acetil-CoA, por ejemplo, fomentan la unión de cinasas e inhiben la reacción, mientras que el Ca^{2+} aumenta la actividad de las fosfatasas. La hormona insulina activa el PDH impidiendo que se lleve a cabo la fosforilación.



Ciclo de Krebs: reacciones

El **ciclo de Krebs** o ciclo del ácido cítrico es una ruta metabólica cíclica que tiene lugar en la matriz mitocondrial. En ocho pasos realiza la oxidación de restos acetilo (CH_3–CO–) para producir dióxido de carbono (CO_2), proceso en el cual se obtienen equivalentes de reacción que son desplazados luego al NAD^+ y a la ubiquinona y de éstos a la cadena respiratoria (véase p. 120). En la página 116 se describen otras de las funciones del ciclo de Krebs en el metabolismo.

A. Ciclo de Krebs

La acetil-CoA constituye la principal precursora del ciclo ya que le brinda los restos acetilo necesarios. Se origina a partir de la *β-oxidación* de ácidos grasos (véase p. 146) y de la *reacción piruvato deshidrogenasa* (véase p. 112), ambos procesos se llevan a cabo en la matriz mitocondrial.

[1] En una primera etapa, la *citrato sintasa* [1] cataliza la transferencia un resto acetilo de la **acetil-CoA** (véase p. 8) a la molécula transportadora oxalacetato. Como resultado de esta reacción exergónica se produce ácido **cítrico** de tres carbonos, de allí que el ciclo de Krebs se denomine también ciclo del ácido cítrico.

[2] Durante la segunda reacción el citrato se isomeriza y se convierte en **isocitrato** (desplazamiento de un grupo hidroxilo dentro de la molécula). La enzima responsable es la aconitato hidratasa ("aconitasa" [2]), ya que durante la reacción se emplea *aconitato* insaturado (no se muestra en el gráfico) como producto intermedio unido a una enzima. Debido a las propiedades de la aconitasa, la isomerización transcurre de manera completamente *estereoespecífica*: a diferencia del citrato, sustancia no quiral, el isocitrato posee dos centros quirales, es decir que puede presentarse en cuatro formas isoméricas diferentes. En el ciclo de Krebs se produce, no obstante, un único estereoisómero, el (*2R,3S*)-isocitrato.

[3] Primera etapa de oxidación: la *isocitrato deshidrogenasa* [3] oxida el grupo hidroxilo del isocitrato y lo convierte en grupo cetona al mismo tiempo que uno de los grupos carboxilo se divide, formando CO_2, y se producen **2-oxoglutarato** (antes llamado α-cetoglutarato) y NADH.

[4] En el cuarto paso se obtiene **succinil-CoA** que conlleva asimismo un proceso de oxidación y uno de carboxilación. La *2-oxoglutarato deshidrogenasa* [4], un complejo multienzimático muy similar al complejo fuerza catalizadora de esta reacción, en la que se produce nuevamente NADH.

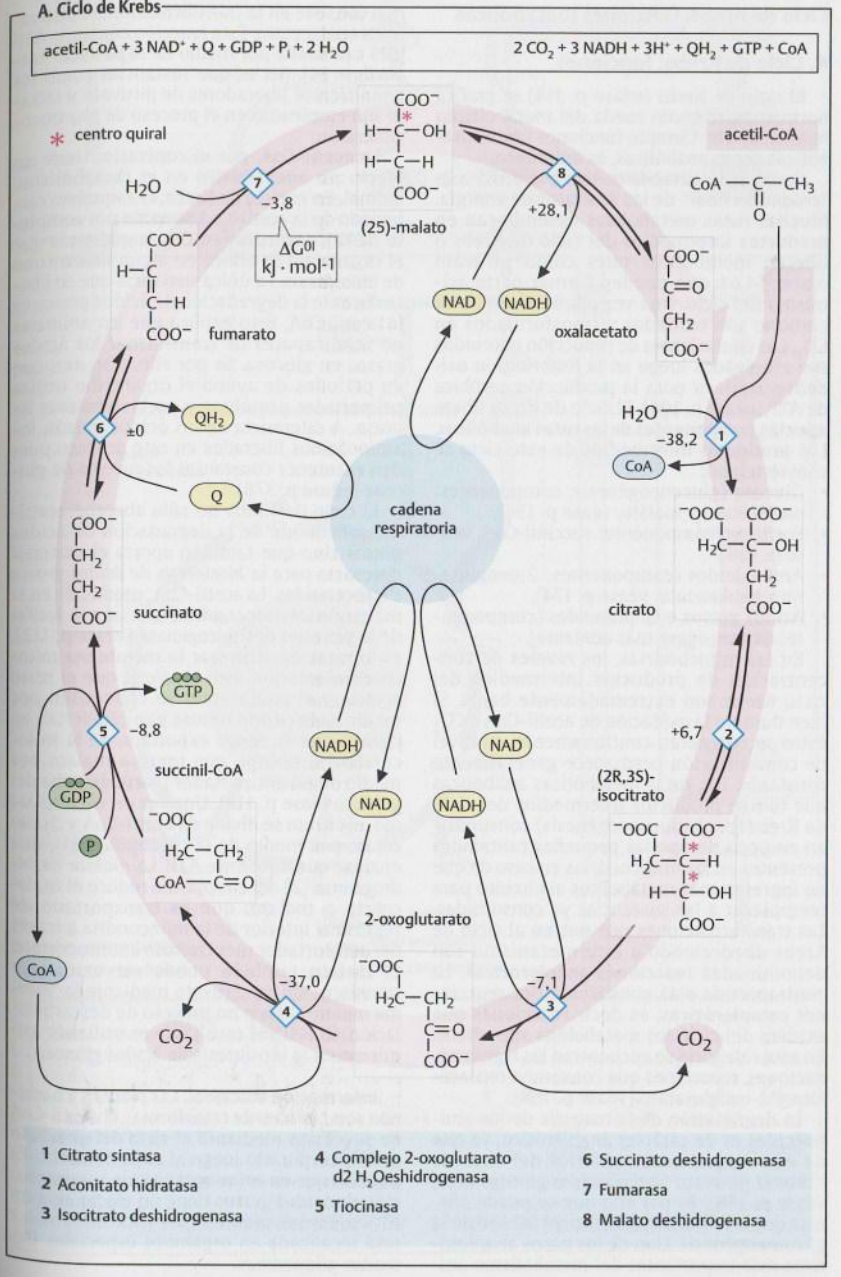
[5] La posterior división del tioéster succinil-CoA en **succinato** y coenzima A por la acción de la *tiocinasa* [5] es un proceso fuertemente *exergónico* que se emplea en la síntesis de un enlace anhídrido del ácido fosfórico (*"fosforilación de cadenas de sustrato"*, véase p. 104). El organismo, sin embargo, no produce ATP como sería de esperar sino **trifosfato de guanosina (GTP)**, sustancia que sólo puede ser transformada en ATP mediante una *nucleósido difosfato cinasa* (no se muestra en el gráfico).

[6] Por medio de las reacciones descritas hasta el momento, el resto acetilo se oxida por completo hasta convertirse en CO_2. Paralelamente, la molécula transportadora oxalacetato se reduce asimismo a succinato. Durante el ciclo de Krebs se llevan a cabo tres reacciones más, en las cuales el succinato es regenerado para producir nuevamente oxalacetato: la *succinato deshidrogenasa* [6] reduce el succinato a **fumarato**. A diferencia de las demás enzimas del ciclo de Krebs, la succinato deshidrogenasa constituye una proteína integral de la membrana mitocondrial interior. Es por ello que se la clasifica como complejo II de la cadena respiratoria. La succinato deshidrogenasa contiene FAD como grupo prostético, aunque el principal aceptor de electrones es la **ubiquinona**.

[7] Al añadir agua a la unión doble del fumarato por medio de la *fumarasa* [7] se crea el compuesto quiral *(2S)*-**malato**.

[8] En el paso final del ciclo de Krebs, el malato se vuelve a oxidar (por acción de la *malato deshidrogenasa* [8]) hasta formar nuevamente **oxalacetato**, proceso en el cual se produce asimismo NADH. Se cierra aquí el ciclo y comienza uno nuevo. Como el equilibrio de la reacción está determinado por el malato, la producción de oxalacetato [8] depende de la reacción exergónica [1], que rompe inmediatamente dicho equilibrio.

A modo de **balance** podemos afirmar que durante el ciclo de Krebs se transforma un resto acetilo y 2 H_2O en 2 CO_2. Se producen al mismo tiempo 1 GTP, 3 $NADH+H^+$ y 1 ubiquinona reducida (QH_2). La célula genera a partir de estas coenzimas reducidas y por medio de fosforilación oxidativa alrededor de 9 moléculas de ATP (véase p. 122), que junto al recién formado GTP esta cifra asciende a 10 ATP por grupo acetilo.



Ciclo de Krebs: funciones metabólicas

A. Ciclo de Krebs: funciones

El ciclo de Krebs (véase p. 114) se grafica normalmente como rueda del metabolismo intermediario. Cumple funciones tanto catabólicas como anabólicas, es **anfibólico**.

Como **ruta catabólica** da comienzo a la **"oxidación final"** de los sustratos de energía. Muchas rutas metabólicas desembocan en productos intermedios del ciclo de Krebs o liberan metabolitos tales como piruvato o acetil-CoA que pueden formar parte asimismo del ciclo. Una vez allí, los átomos de carbono son oxidados y transformados en CO_2. Los equivalentes de reducción obtenidos son empleados luego en la *fosforilación oxidativa*, es decir para la producción aeróbica de ATP (véase p. 104). El ciclo de Krebs libera además **componentes de las rutas anabólicas**. Los productos intermedios de este ciclo se convierten en:

- Glucosa (gluconeogénesis, componentes: oxalacetato y malato, véase p. 134),
- Porfirina (componente: succinil-CoA, véase p. 188),
- Aminoácidos (componentes: 2-oxoglutarato, oxalacetato, véase p. 174),
- Ácidos grasos e isoprenoides (componente: citrato, véase más adelante).

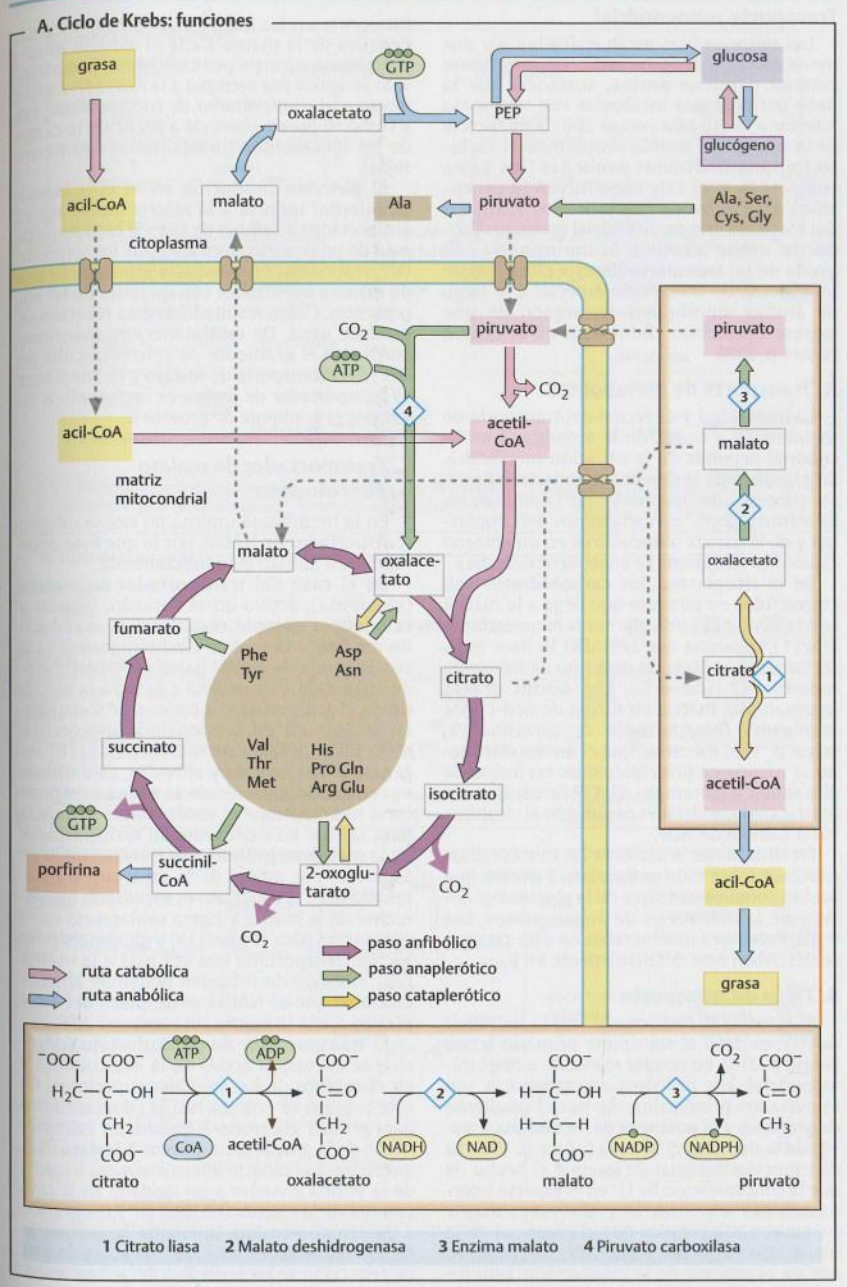
En las mitocondrias, los niveles de concentración de productos intermedios del ciclo Krebs son extremadamente bajos. Si bien durante la oxidación de acetil-CoA a CO_2 éstos se regeneran continuamente, su nivel de concentración permanece generalmente constante. Las rutas metabólicas anabólicas que toman productos intermedios del ciclo de Krebs (p. ej. gluconeogénesis) consumirían en poco tiempo las pequeñas cantidades presentes en las mitocondrias en caso de que no ingresen más metabolitos al circuito para reemplazar a las sustancias ya consumidas. Las transformaciones que nutren al ciclo de Krebs obedeciendo a este mecanismo son denominadas **reacciones anapleróticas**. La contrapartida está constituida por reacciones **catapleróticas**, es decir reacciones que extraen del ciclo los metabolitos superfluos. En esta categoría se encuentran las transaminaciones, reacciones que consumen oxalacetato y 2-oxoglutarato (véase p. 168).

La degradación de la mayoría de los aminoácidos es de carácter anaplerótico, ya que de ella surgen intermediarios del ciclo de Krebs o piruvato (*aminoácidos glucogénicos*, véase p. 168). Es por ello que se puede afirmar que este proceso constituye la base de la gluconeogénesis. Uno de los pasos anapleróticos más importantes del metabolismo animal consiste en la transformación de piruvato en oxalacetato. Esta reacción consume ATP y es catalizada por medio de la *piruvato carboxilasa* [4]. Así es que sustancias como los aminoácidos liberadores de piruvato y lactato son empleadas en el proceso de gluconeogénesis.

La *acetil-CoA*, por el contrario, tiene un efecto *no anaplerótico* en el metabolismo animal. En el ciclo de Krebs, el esqueleto carbonado de la acetil-CoA se oxida por completo hasta convertirse en CO_2, impidiendo que el organismo lo utilice en algún mecanismo de biosíntesis. La única sustancia que se libera durante la degradación de ácidos grasos es la acetil-CoA. Esto explica que los animales no sean capaces de transformar los ácidos grasos en glucosa. Es por ello, a su vez, que en períodos de ayuno el organismo utiliza primero las proteínas y no las reservas de grasa. A diferencia de los ácidos grasos, los aminoácidos liberados en este proceso pueden mantener constantes los niveles de glucosa (véase p. 378).

El ciclo de Krebs no sólo absorbe acetil-CoA resultante de la degradación de ácidos grasos sino que también aporta el material necesario para la *biosíntesis de ácidos grasos* e isoprenoides. La acetil-CoA, producida en la matriz de las mitocondrias gracias a la acción de la piruvato deshidrogenasa (véase p. 112), es incapaz de atravesar la membrana mitocondrial interior. Esto ocasiona que el resto acetilo y el oxalacetato se condensen por medio de la *citrato sintasa* y se conviertan en citrato, que es luego expulsado de la mitocondria al tiempo que ingresa malato por medio de un antiportador (parte derecha del gráfico, véase p. 118). Una vez en el citoplasma, el citrato se divide en acetil-CoA y oxalacetato por medio de la *citrato liasa* [1], una enzima que consume ATP. La *malato deshidrogenasa* [2] del citoplasma reduce el oxalacetato a malato, que es transportado de regreso al interior de la mitocondria a través del antiportador mencionado anteriormente. El malato también puede ser oxidado y transformado en piruvato mediante la *"enzima malato"* [3] en un proceso de descarboxilación. El NADPH resultante es utilizado asimismo en la biosíntesis de ácidos grasos.

Información adicional. Las plantas y bacterias son capaces de transformar la acetil-CoA en succinato mediante el **ciclo del glioxilato** para incorporarlo luego al ciclo de Krebs. Es por ello que en estos organismos la degradación de ácidos grasos tiene un efecto anaplerótico. En las plantas esta ruta metabólica está localizada en orgánulos especiales llamados *glioxisomas*.



Transporte mitocondrial

Las mitocondrias están rodeadas por dos membranas (véase p. 206). La *membrana exterior* contiene **porina**, sustancia que la hace permeable a moléculas con una masa inferior a los 10 kDa (véase 206), a diferencia de la *membrana interior*, impermeable incluso frente a moléculas pequeñas (los gases como el O_2 y el CO_2 constituyen la excepción). Esto provoca que tanto los sustratos del metabolismo mitocondrial como sus productos deban atravesar la mitocondria con ayuda de un **transportador** específico. Existe un sistema de transporte especial a lo largo de ambas membranas encargado de que ingresen proteínas codificadas en el núcleo (véase p. 218).

A. Transporte de metabolitos

La intensidad y dirección del transporte de metabolitos a través de la membrana mitocondrial depende de la situación metabólica. En el gráfico de la derecha se muestran diversos procesos de transporte que combinan los diferentes "pools" de metabolitos del citoplasma y de la matriz mitocondrial en un entorno catabólico (izquierda) y anabólico (derecha).

En el citoplasma, los **carbohidratos** son convertidos en *piruvato* que llega a la matriz con la ayuda del *transportador monocarboxilato* (1), mientras que el NADH lo hace indirectamente a través de otro tipo de *transportadores* (3) (véase **C**). Los **ácidos grasos** ingresan a la matriz en forma de acil-CoA a través del *transportador de carnitina* (2, véase p. 146) mientras que el **amino nitrógeno** se incorpora principalmente en forma de glutamina y glutamato. El **ATP** formado en la matriz mitocondrial es expulsado al citoplasma a cambio de ADP.

En situaciones anabólicas las mitocondrias expulsan sobre todo **oxalacetato** y **citrato**, que actúan como precursores de la gluconeogénesis y de la biosíntesis de ácidos grasos. Los transportadores involucrados en este proceso se describen más detalladamente en **B**.

B. Tipos de transporte

El transporte relacionado con la hidrólisis de ATP, es decir el transporte primario activo (véase p. 210), no resulta relevante a nivel mitocondrial. Los procesos de transporte son impulsados principalmente por el **gradiente de protones** y el **potencial de membrana** a través de la membrana interna (véase p. 108). La distribución desigual de iones y el hecho de que la concentración de H^+ en el espacio intermembrana sea entre 10 y 100 veces mayor (véase p. 120), provoca que el potencial de la matriz sea entre 180 y 200 mV más negativo que en el exterior de la mitocondria. Esto resulta favorable para todos los procesos de transporte en los que se transfiera una carga negativa de la matriz hacia el espacio intermembrana o carga positiva hacia la matriz. Esto se aplica por ejemplo a la *ADP/ATP-translocasa* y al *transportador de tricarboxilato*, tal y como se puede observar a partir de la carga de los metabolitos transportados (números rojos).

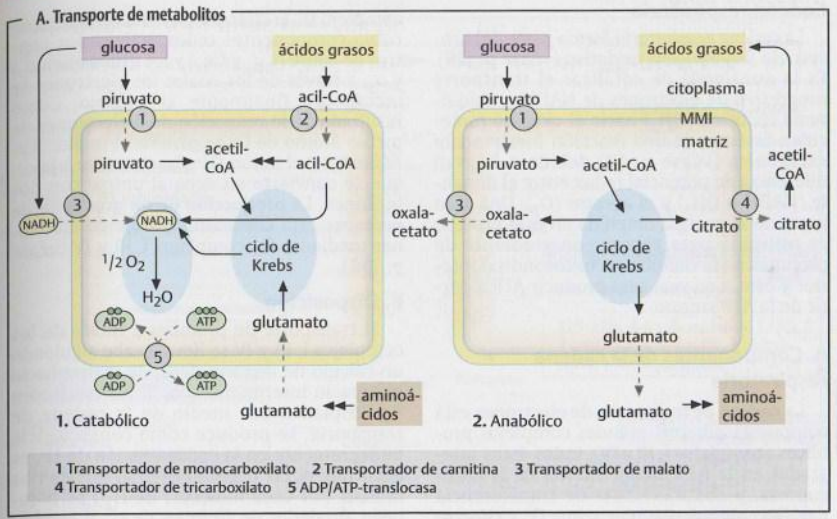
El **piruvato** producido en el citoplasma (izquierda) ingresa a la matriz mediante el antiportador a cambio de OH^-. Si bien se trata aquí de un proceso *electroneutral*, los iones de OH^- reaccionan en el espacio intermembrana de manera irreversible con los iones de H^+ allí presentes. Como resultado de esta reacción se produce agua. De esta manera se mantiene constante el gradiente de concentración de OH^-. El cotransporte de **fosfato** y H^+ mediante el *transportador de fosfato* es impulsado a su vez por el gradiente de protones.

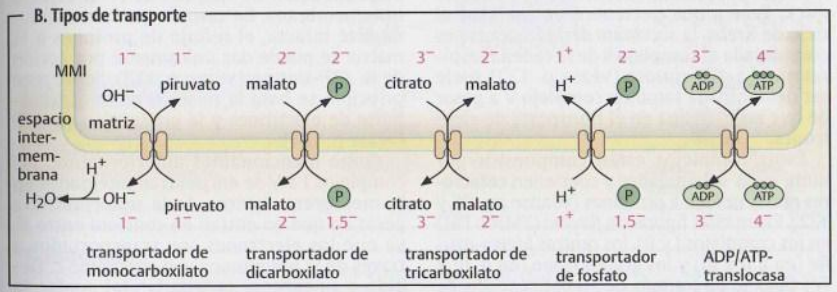
C. Transportador de malato y glicerofosfato

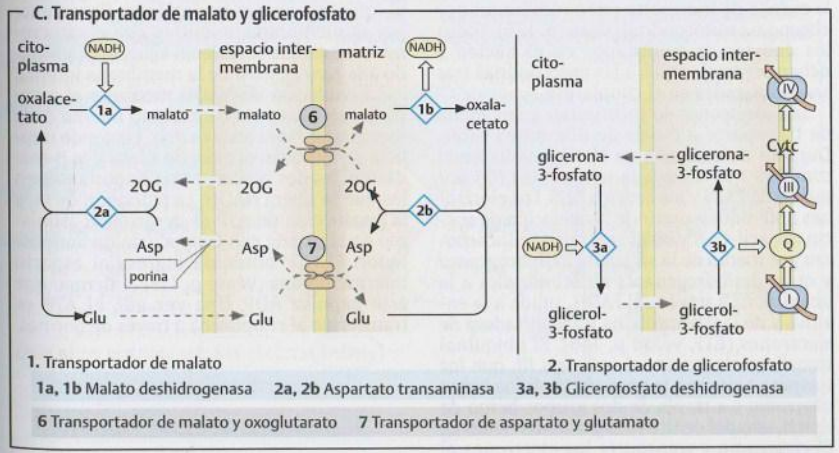
En la membrana interna no existe ningún transportador de NADH, por lo que éste debe ingresar a la matriz indirectamente.

En el caso del **transportador de malato** (izquierda), activo en el corazón, hígado y riñones por ejemplo, el oxalacetato es reducido mediante la malato deshidrogenasa [1a] con la ayuda de NADH hasta ser transformado en malato. Éste ingresa a su vez a la matriz unido al antiportador a cambio de 2-oxoglutarato. Una vez allí, la isoenzima mitocondrial de la MDH (malato deshidrogenasa) [1b] regenera el oxalacetato y el NADH. Este último es reoxidado a través de la cadena respiratoria mientras que el oxalacetato, sustancia para la cual no existe ningún transportador en la membrana interior, es transformado en aspartato por medio de la aspartato transaminasa [2a]. El aspartato es expulsado nuevamente de la matriz y libera oxalacetato en el citoplasma para el paso [1a] y glutamato para ser así transportado una vez más a la matriz [2b]. A modo de resumen podemos afirmar entonces que el NADH se desplaza del citoplasma hacia la matriz sin consumir ATP.

El **transportador de glicerofosfato** (derecha) se encuentra activo en la musculatura y en el cerebro de los animales superiores. En este proceso se emplea NADH citoplasmático para reducir glicerona-3-fosfato, un intermediario de la glucólisis, a **glicerol-3-fosfato** [3a], que ingresa al espacio intermembrana a través de la porina y vuelve a ser oxidado en la cara externa de la membrana interior y convertido a glicerona-3-fosfato mediante la *glicerol-3-fosfato deshidrogenasa* [3b]. Los equivalentes de reducción se incorporan a la cadena respiratoria por medio de la **ubiquinona** (Q).







Cadena respiratoria

La *cadena respiratoria* forma parte del proceso de *fosforilación oxidativa* (véase p. 110). Es la encargada de catalizar el transporte progresivo de electrones de NADH o ubiquinona reducida (QH_2) hacia el oxígeno molecular. Se trata de una reacción fuertemente exergónica (véase p. 12) debido a la gran diferencia de potencial redox entre el donante (NADH o QH_2) y el aceptor (O_2). Una gran parte de la energía obtenida en este proceso es utilizada para generar un gradiente de protones en la membrana mitocondrial interior y éste, a su vez, para producir ATP a partir de la *ATP-sintasa*.

A. Componentes de la cadena respiratoria

La **cadena de transporte de electrones** está compuesta por tres grandes complejos proteicos (**complejos I, III y IV**), todos éstos integrados en la membrana interna de la mitocondria, y dos moléculas de transferencia móviles: **ubiquinona** (coenzima Q) y **citocromo c**. Pese a que pertenece en realidad al ciclo de Krebs, la *succinato deshidrogenasa* es considerada el **complejo II** de la cadena respiratoria. La *ATP-sintasa* (véase p. 122) suele ser denominada también **complejo V** a pesar de que no participa en el transporte de electrones.

Estos complejos están compuestos por numerosas subunidades y contienen **cofactores redox** unidos a proteínas (véanse pp. 86 y 122). Entre ellas figuran la *flavina* (FMN o FAD en los complejos I y II), los *centros hierro-azufre* (en I, II y III) y los *grupos hemo* (en II, III y IV). Sólo 13 de los más de 80 polipéptidos de la cadena de transporte están codificados por el genoma mitocondrial (véase p. 126). Todos los demás son codificados en el núcleo y deben ser trasladados a las mitocondrias tras ser sintetizados en el citoplasma.

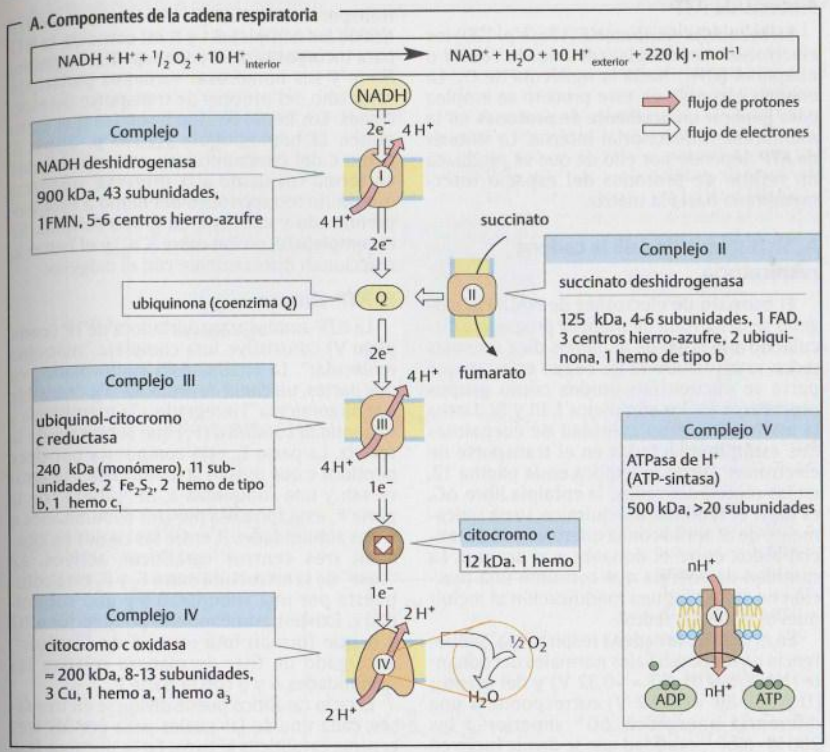
Los electrones se incorporan a la cadena de transporte a través de diferentes rutas. Durante la oxidación de NADH mediante el *complejo I* se unen a la ubiquinona (Q) por medio de FMN y los centros Fe/S. Los electrones obtenidos a partir de la oxidación de succinato, acil-CoA y otros sustratos se incorporan por medio de la *succinato deshidrogenasa* y otras *deshidrogenasas mitocondriales* a la ubiquinona a través del $FADH_2$ unido a la enzima, y de la flavoproteína transportadora de electrones (ETF, véase p. 146). El ubiquinol transfiere electrones al *complejo III*, que los traspasa a su vez a la pequeña proteína hemo *citocromo c* a través de dos grupos hemo de tipo b, uno del centro Fe/S y otro del hemo c_1. El citocromo c transporta los electrones al complejo IV, la *citocromo c oxidasa*, que tiene como componentes redox activos dos centros de cobre (Cu_A y Cu_B) y los grupos hemo a y a_3, a través de los cuales los electrones se incorporan finalmente al *oxígeno*. Como resultado de la reducción de 2 electrones de medio átomo de O^2 se genera, al menos formalmente, el anión O^{2-}, fuertemente básico, que se convierte en agua al unirse con dos protones. La **producción de un gradiente de protones** está conectada al flujo de electrones mediante los complejos I, III y IV (véase p. 108).

B. Disposición

El transporte de protones a través de los complejos I, III y IV se lleva a cabo siguiendo un cálculo de *vectores* desde la matriz hacia el espacio intermembrana. Si los electrones se desplazan por medio de la cadena de transporte, se produce como consecuencia un incremento en la concentración de H^+, es decir que el pH disminuye en al menos una unidad. Por cada molécula de H_2O se bombean alrededor de 10 iones de H^+ al espacio intermembrana. En caso de que la membrana esté intacta, el reflujo de protones a la matriz se puede dar únicamente por acción de la *ATP-sintasa* (véase p. 122). Sobre este principio se basa la relación entre el transporte de electrones y la producción de ATP (véase p. 124).

Como mencionamos anteriormente, los complejos I a V se encuentran integrados en la membrana interna de la mitocondria a pesar de que no entran en contacto entre sí, ya que los electrones son transportados a través de la ubiquinona y el citocromo c. Debido a su extensa cadena lateral apolar, la ubiquinona se puede desplazar libremente por la membrana, mientras que el citocromo c, sustancia soluble en agua, está adherido a la *cara externa* de la membrana interna.

La oxidación de NADH mediante el complejo I se lleva a cabo en la *cara interna* de la membrana, o sea en la matriz, en donde también se localizan el ciclo de Krebs y la β-oxidación, los dos procesos más importantes en los que se libera NADH. La reducción de O_2 y la producción de ATP se desarrollan asimismo en la matriz con la ayuda de un antiportador. El ATP obtenido ingresa al espacio intermembrana (véase p. 118) al tiempo que éste expulsa ADP. Una vez allí, el ATP es transferido al citoplasma a través de porinas.



Síntesis de ATP

En la **cadena respiratoria** (véase p. 120) los electrones son desplazados desde NADH o ubiquinol (QH_2) hacia la molécula de O_2. La energía obtenida en este proceso se emplea para **generar un gradiente de protones** en la membrana mitocondrial interna. La **síntesis de ATP** depende por ello de que se produzca un reflujo de protones del espacio intermembrana hacia la matriz.

A. Sistemas redox de la cadena respiratoria

El traspaso de electrones de NADH al oxígeno se desarrolla de manera progresiva circulando a lo largo de al menos diez sistemas redox intercalados de los cuales en su mayor parte se encuentran unidos como **grupos prostéticos** en los complejos I, III y IV. Llama la atención la gran cantidad de coenzimas que están involucradas en el transporte de electrones. Como se explica en la página 12, en las reacciones redox, la entalpía libre ΔG, es decir el rendimiento químico, varía únicamente de acuerdo con la diferencia de potencial redox entre el donante y el aceptor. La cantidad de energía que consume una reacción no sufre ninguna modificación al incluir nuevos sistemas redox.

En el caso de la cadena respiratoria, la diferencia de los potenciales normales del donante ($NAD^+/NADH$, $E0' = -0{,}32$ V) y del aceptor (O_2/H_2O, $E0' = +0{,}82$ V) corresponde a una diferencia energética $\Delta G^{\circ\prime}$ superior a los 200 kJ · mol^{-1}, cantidad que se divide luego en pequeños "paquetes", cuyo tamaño está determinado por la diferencia de los potenciales redox de cada uno de los *productos intermedios*. Sólo en este proceso de división el organismo consume el 60% de toda la energía disponible para la cadena respiratoria.

En el gráfico se pueden observar los sistemas redox más importantes del transporte mitocondrial de electrones y sus respectivos potenciales redox (valores aproximados). Estos potenciales son los responsables de determinar la ruta por la que circularán los electrones, ya que los eslabones de una **serie redox** deben estar ordenados en sentido ascendente para que el transporte se lleve a cabo de manera espontánea (véase p. 12).

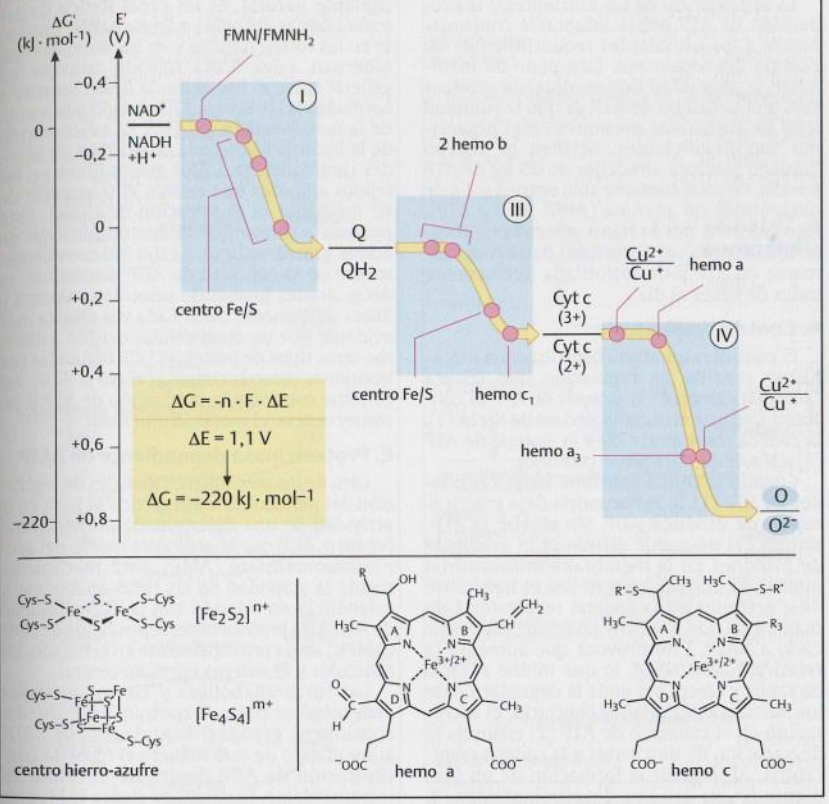
En el **complejo I**, los electrones pasan de *NADH+H⁺* al *FMN* (véase p. 86) para atravesar luego varios *centros hierro-azufre (Fe/S)*. Estos sistemas redox sólo son estables dentro de las proteínas. Contienen, según el tipo, entre 2 y 6 iones de hierro que forman complejos al entrar en contacto con sulfuro inorgánico y grupos SH de restos cisteína. La *ubiquinona* (coenzima Q, véase p. 12) es un transportador móvil que absorbe los electrones de los complejos I y II así como de la ETF para incorporarlos al **complejo III**. Los *grupos hemo* y sus numerosas variantes participan asimismo del proceso de transporte de electrones. Los hemo de tipo b son los que componen la hemoglobina (véase p. 286). El hemo c del citocromo c se encuentra unido en forma covalente a la proteína, mientras que anillo tetrapirrólico del hemo a está isoprenilizado y contiene un grupo formilo. En el **complejo IV**, un *ion cobre* (Cu_B) y el hemo a_3 reaccionan directamente con el oxígeno.

B. ATP-sintasa

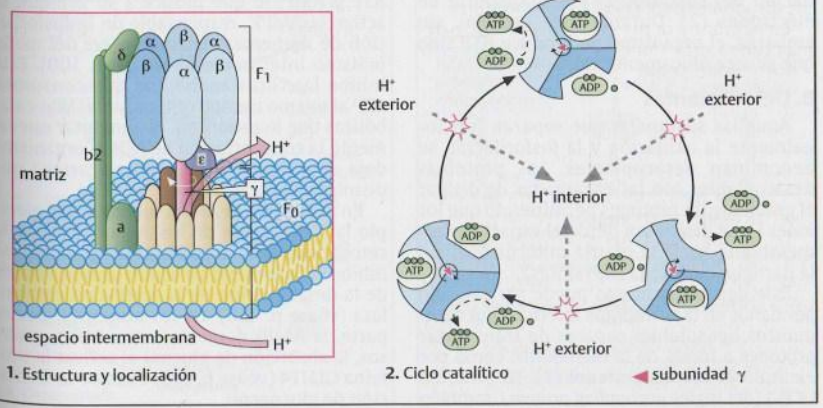
La *ATP-sintasa* transportadora de H^+ (**complejo V**) constituye una compleja "máquina molecular". La enzima está conformada por dos partes, un *canal de protones* (F_0, "sensible a la oligomicina") integrado a la membrana y una *unidad catalítica* (F_1) que sobresale de la matriz. La parte F_0 está compuesta por doce péptidos c que tensan la membrana y la atraviesan y una subunidad a. La "cabeza" de la parte F_1 está formada por tres subunidades α y tres subunidades β, entre las cuales se localizan tres centros catalíticos activos. La "base" de la estructura entre F_0 y F_1 está compuesta por una subunidad γ y una subunidad ε. Existen asimismo dos polipéptidos, b2 y δ, que forman una especie de "estátor", encargado de fijar de manera relativa las subunidades α y β con la parte F_0.

El ciclo catalítico puede dividirse en tres fases, cada una de las cuales pasa por los tres centros catalíticos activos. En la primera fase se unen el ADP y P_i, luego se forma el enlace de anhídridos y por último se divide el producto. Cuando los protones fluyen a lo largo del canal proteico F_0, los tres centros activos pasan al siguiente estado. Se supone que la energía del transporte de electrones se utiliza primero en una rotación de la subunidad γ que cambia en forma cíclica la conformación de las subunidades α y β relativamente estáticas en la parte F_0, promoviendo de esta manera la síntesis de ATP.

A. Sistemas redox de la cadena respiratoria



B. ATP-sintasa



Regulación del metabolismo energético

La degradación de los nutrientes y la producción de ATP deben adaptarse continuamente a los cambiantes requerimientos de energía del organismo. Esto pone de manifiesto la necesidad de coordinar la producción y el consumo de ATP ya que la *cantidad total* de coenzimas presentes en el organismo son insuficientes. Si bien el cuerpo humano produce alrededor de 65 kg de ATP por día, en total contiene sólo entre 3 y 4 g de nucleótidos de adenina (AMP, ADP y ATP). Esto ocasiona por lo tanto que cada molécula de ADP deba ser fosforilada hasta transformarse en ATP y desfosforilada nuevamente miles de veces al día.

A. Control respiratorio

El **control respiratorio** constituye un mecanismo sencillo de regulación que adapta "automáticamente" la síntesis de ATP al consumo. Consiste en *acoplar* el ciclo de Krebs (1), la cadena respiratoria (2) y la síntesis de ATP (3) a través de coenzimas comunes.

Cuando la célula consume bajas cantidades de ATP (**1**), la mitocondria deja prácticamente de producir ADP. Sin el ADP la *ATP-sintasa* (3) no puede disminuir el gradiente de protones en la membrana mitocondrial interna, lo que inhibe a su vez el transporte de electrones en la cadena respiratoria de manera tal que el NADH no puede ser reoxidado a NAD^+. Esto provoca que aumente la relación NADH/NAD^+, lo que inhibe el ciclo de Krebs y afecta por ende la degradación de los sustratos AH_2. Por el contrario, el incremento en el consumo de ATP (**2**) estimula la degradación de nutrientes y la cadena respiratoria. Al impedir la formación de un gradiente H^+, ya sea por desacoplamiento (**3**, véase **B**) u otro fenómeno, se aceleran la oxidación del sustrato (1) y el transporte de electrones (2). Durante este proceso, sin embargo, el organismo no produce ATP sino que genera únicamente calor.

B. Desacoplantes

Aquellas sustancias que separan funcionalmente la oxidación y la fosforilación se denominan **desacoplantes**. Las proteínas desacoplantes son las encargadas de disipar el gradiente de protones permitiendo que los iones H^+ se desplacen desde el espacio intermembrana hacia la matriz mitocondrial sin la participación de la ATP-sintasa.

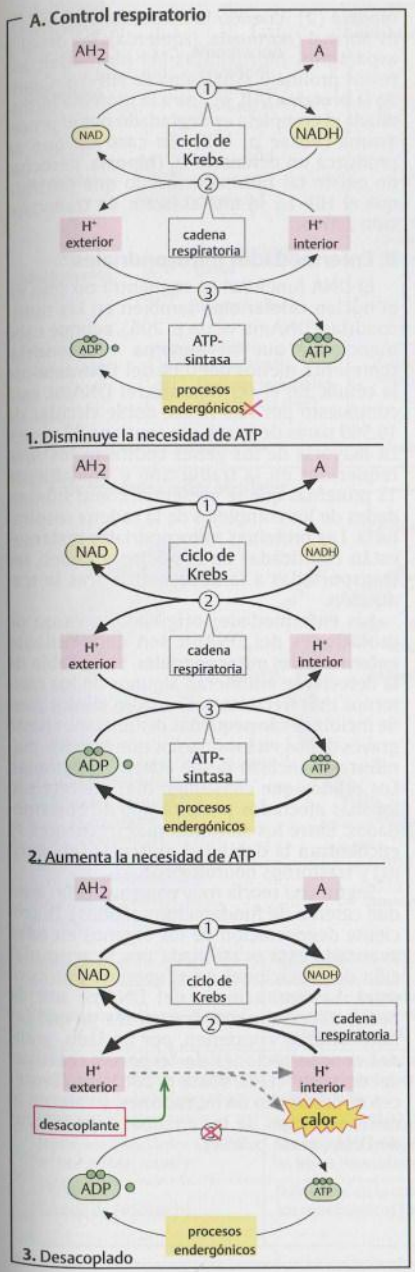
Este desacoplamiento puede ser causado por daños en la membrana interna o por compuestos liposolubles capaces de transportar protones a través de la membrana, como por ejemplo el **2,4-dinitrofenol** (**1**). La proteína **UCP-1** (del inglés *uncoupling protein I*, también llamada "termogenina", **2**) actúa como desacoplante natural. Es un canal iónico de las mitocondrias del *tejido adiposo* pardo, presente en los recién nacidos y en los animales que hibernan, cuya única función consiste en generar calor. El frío activa la *lipasa sensible a hormonas* [1] (véase p. 330) debido a la acción de la *noradrenalina* (p. 434). La exacerbación de la lipólisis favorece la producción de grandes cantidades de ácidos grasos libres en los tejidos adiposos que activan el transporte de H^+ mediante la segregación de UCP-1. Esto provoca a su vez que la descomposición de ácidos grasos se lleve a cabo independientemente de la cantidad de ADP disponible, es decir alcanza niveles de velocidad máxima y libera únicamente calor. Cada vez resulta más evidente que en otras células existen asimismo otros tipos de proteínas UCP reguladas por hormonas como la tiroxina (véase p. 426). Así es como controlan la producción de ATP y, en consecuencia, el metabolismo basal.

C. Proteincinasa dependiente de AMP

Otro de los mecanismos globales de regulación del metabolismo energético se basa en la actividad de una determinada proteincinasa (véase p. 410) que se activa por medio del adenosinmonofosfato (AMP). Este mecanismo regula la actividad de las rutas anabólicas y catabólicas en relación con la disponibilidad de ATP. Esta *proteincinasa dependiente de AMP* (AMPK) actúa principalmente en el hígado, los músculos y el sistema nervioso central.

Las rutas anabólicas y ciertos procesos endergónicos como la contracción muscular consumen grandes cantidades de ATP, aumentando de esta manera el nivel de concentración de ADP dentro de la célula. Al incrementarse, la *adenilato cinasa* [2] (véase p. 344) comienza a transformar más ADP en ATP y **AMP**, lo que induce a su vez que se active la AMPK, responsable de la fosforilación de numerosas enzimas clave del metabolismo intermediario (véase p. 100). Esto inhibe las rutas anabólicas que consumen ATP al mismo tiempo que activa las vías catabólicas que lo producen. Al aumentar nuevamente la concentración de ATP, el organismo deja de producir AMP, lo que ocasiona que disminuya la actividad de la cinasa.

En el hígado, la AMPK favorece por ejemplo la β-oxidación de los ácidos grasos y la cetogénesis (véase p. 318), mientras que se inhibe la biosíntesis de ácidos grasos a través de la desactivación de la acetil-CoA carboxilasa (véase p. 150). En los músculos, por su parte, la AMPK fomenta, entre otros procesos, la absorción de glucosa al activar la proteína GLUT4 (véase p. 140) e inhibe la formación de glucógeno.



Bioquímica patológica

La mayor parte del ATP celular se genera cuando se lleva a cabo la *fosforilación oxidativa* en las mitocondrias en contacto con oxígeno molecular (O_2) (véase p. 110). Es por ello que los órganos que consumen grandes cantidades de ATP (cerebro, fibras musculares rojas, etc.) dependen directamente de este tipo de obtención de energía más efectivo y pueden verse seriamente afectados en caso de sufrir algún déficit agudo o crónico de oxígeno (*hipoxia*, **A**) o defecto en la función mitocondrial (**B**). Incluso una breve interrupción en la irrigación de sangre oxigenada (en caso de un accidente cerebrovascular o infarto de miocardio) puede ocasionar daños irreversibles en el sistema nervioso central y el miocardio. Es por ello que el estudio de los procesos bioquímicos que ocurren en la célula permitiría lograr grandes avances en el tratamiento de estas afecciones tan frecuentes.

A. Hipoxia

Existe una serie de mecanismos fisiológicos y bioquímicos que aseguran la irrigación de O_2 al aumentar la demanda o disminuir su disponibilidad. La falta transitoria de O_2 se compensa de la siguiente manera (**1**): el *pulmón* aumenta la incorporación de O_2 al aumentar la frecuencia respiratoria y la ventilación a la vez que el *corazón* se contrae más rápido y con más fuerza, lo que le permite transportar más sangre por unidad de tiempo. En los *eritrocitos* los efectores alostéricos de la hemoglobina tales como el 2,3-bisfosfoglicerato (véase p. 290) se encargan de que los tejidos reciban más O_2. Al sufrir episodios continuos de hipoxia a largo plazo aumenta el número de eritrocitos (*hematocrito*) por acción de hormonas como la eritropoyetina (epo). Hoy en día se sabe que las células del cuerpo cuentan asimismo con mecanismos que adaptan el metabolismo a una posible hipoxia. En este proceso resultan de vital importancia los factores de transcripción (véase p. 240) denominados *factores inducibles por hipoxia* (HIF).

El activador de genes más estudiado es el **HIF-1α** que se une al DNA y favorece a través del mediador CBP/p300 (véase p. 243) la transcripción de genes cuyos productos son requeridos en condiciones de hipoxia. Entre ello figuran no sólo numerosas enzimas de la glucólisis y otras rutas metabólicas, sino también la hormona epo productora de sangre (véase más arriba), y algunos factores de crecimiento que mejoran la irrigación vascular de los tejidos a largo plazo.

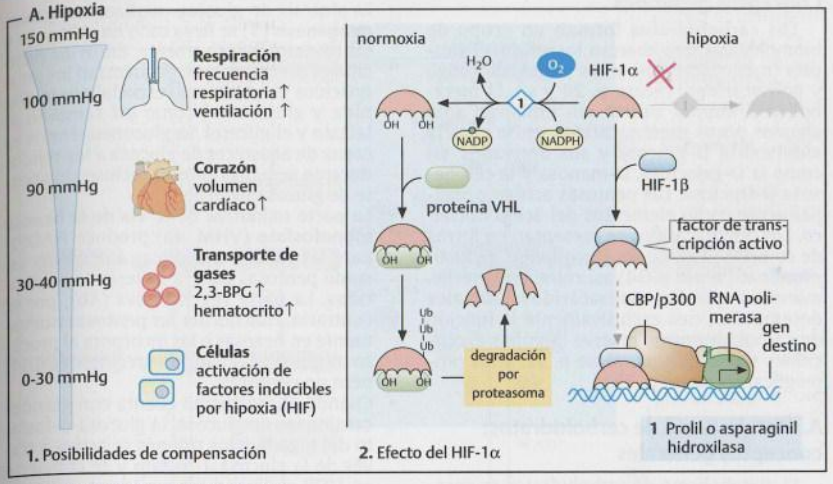
Se ha podido constatar por qué el HIF-1α se activa únicamente en condiciones de hipoxia (**2**): cuando la disponibilidad de O_2 es normal (**normoxia**, izquierda), las prolil y asparaginil hidroxilasas [1] hidroxilan los restos prolina y asparagina de HIF-1α. Cuando la **proteína VHL** se une a la proteína hidroxilada el complejo es degradado por el proteasoma (véase p. 162). En caso de que se produzca un déficit de O_2 (**hipoxia**, derecha) no existe tal hidroxilación, lo que permite que el HIF-1α se una al factor de transcripción activo.

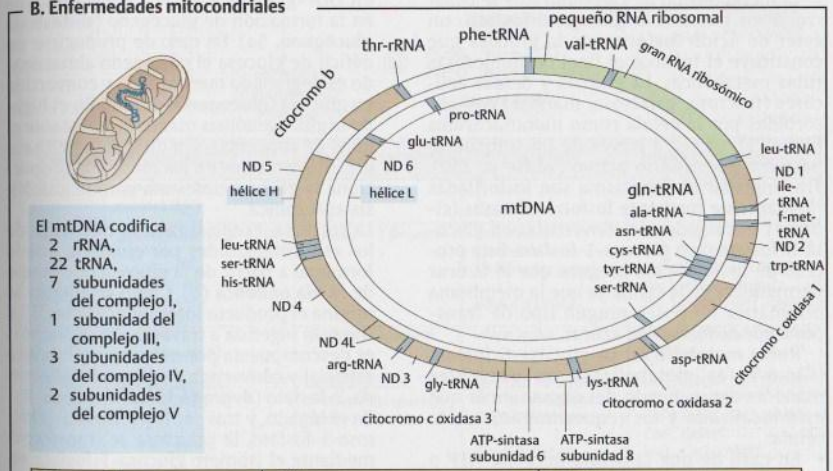
B. Enfermedades mitocondriales

El DNA funcional se encuentra no sólo en el núcleo celular sino también en las mitocondrias (DNAmt, véase p. 206), aunque cabe mencionar que el **genoma mitocondrial** representa menos del 0,1% del DNA total de la célula. En el ser humano, el DNAmt está compuesto por una hélice doble circular de 16.569 pares de bases que contiene 37 genes. La mayoría de los DNA codifican los RNA requeridos en la traducción y únicamente 13 proteínas que se presentan como subunidades de los complejos de la cadena respiratoria. Las proteínas mitocondriales restantes están codificadas en el núcleo y deben ser transportadas a la mitocondria tras la traducción.

Las enfermedades originadas a causa de mutaciones del DNAmt son denominadas **enfermedades mitocondriales**. En la Tabla de la derecha se enumeran algunos de los trastornos más frecuentes. El cuadro clínico puede incluir desde pequeñas disfunciones hasta graves daños en los órganos que pueden manifestarse incluso desde edades tempranas. Los tejidos que consumen más energía son los más afectados por este tipo de enfermedades. Entre los síntomas más frecuentes se encuentran la debilidad muscular (*miopatías*) y trastornos neurológicos.

Según una teoría muy controvertida (aunque carente de fundamentos sólidos), la creciente degeneración de los órganos en **edad avanzada** está ocasionada por la acumulación de mutaciones en el genoma mitocondrial. Las mutaciones del DNAmt son de hecho especialmente frecuentes ya que las mitocondrias contienen, por un lado, grandes concentraciones de "especies reactivas del oxígeno" (ERO, véase p. 288) que favorecen el desarrollo de mutaciones, y carecen al mismo tiempo de las enzimas reparadoras de DNA (véase p. 254).





Enfermedad	Síntomas	Causa
SKS (Síndrome de Kearns-Sayre)	Parálisis de músculos oculares y párpados, degeneración de pigmentación de la retina	delección general de mtDNA
MELAS (encefalomiopatía y acidosis láctica con accidente cerebrovascular) en la sangre	Episodios similares al ACV, miopatía mitocondrial, acidosis láctica	Generalmente: mutación puntual en el gen del $tRNA^{Leu(UUR)}$
MERRF (epilepsia mioclónica asociada a "fibras rojas rotas")	Convulsiones musculares involuntarias, ataques epilépticos, cambios en las fibras musculares, polineuropatía	Generalmente: mutación puntual en el gen del $tRNA^{Lys}$
FRDA (ataxia de Friedreich)	Trastornos en la coordinación de los movimientos (ataxia)	Mutaciones en el gen de la proteína frataxina, esencial en la síntesis de centros hierro-azufre

Conceptos generales

Los **carbohidratos** forman un grupo de biomoléculas que abarcan los azúcares simples (monosacáridos) y sus polímeros (oligo y polisacáridos) (véase p. 28 y s.). El metabolismo animal utiliza sin embargo sólo algunos pocos monosacáridos, entre ellos la aldohexosa D-glucosa y sus derivados así como la D-galactosa, D-manosa y la cetohexosa D-fructosa. Las pentosas actúan principalmente como elementos del ácido nucleico. Los oligosacáridos se presentan en forma de componentes de los glucolípidos y glucoproteínas (véase p. 34) así como en la leche, mientras que los polisacáridos animales desempeñan casi exclusivamente la función de carbohidratos de reserva (algunas excepciones son la quitina, véase p. 32, y los proteoglicanos, véase p. 354).

A. Metabolismo de carbohidratos: conceptos generales

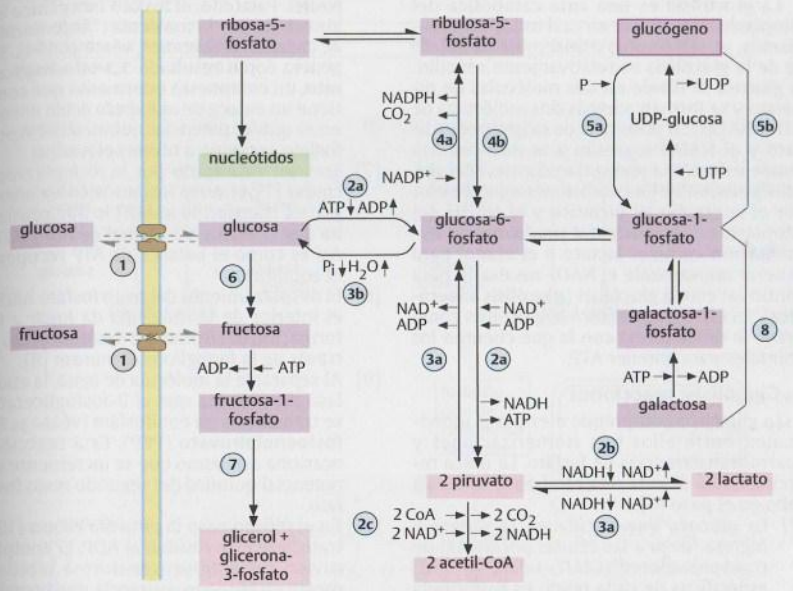
El metabolismo de carbohidratos se desarrolla en torno a la **glucosa-6-fosfato**, un éster de ácido fosfórico de la glucosa que constituye el inicio o el final de numerosas rutas metabólicas. La glucosa y demás azúcares (fructosa, galactosa, manosa) son absorbidas por la célula como monosacáridos libres (1), ya sea a través de un transporte pasivo o secundario activo (véase p. 210). Tras ingresar al citoplasma son fosforiladas rápidamente mediante fosfotransferasas (cinasas), encargadas de convertirlas en glucosa-6-fosfato o en glucosa-1-fosfato. Este proceso de fosforilación asegura que el azúcar permanezca en la célula ya que la membrana plasmática no posee ningún tipo de transportador de fosfato de azúcar.

Rutas metabólicas. La glucosa-6-fosfato (Glc-6-P) es metabolizada de diferentes maneras dependiendo del órgano en la que esté localizada y los requerimientos de la célula:

- En caso de que la célula necesite ATP o componentes de C2 y C3, la Glc-6-P es degradada y convertida en piruvato a través de un proceso denominado glucólisis (2), una de las rutas metabólicas más antiguas presentes en casi todas las células. La glucólisis es la única manera en la que el organismo puede producir ATP sin O_2 (**glucólisis anaeróbica**). Para ello deben formarse productos de fermentación (en el metabolismo animal: lactato) a partir del piruvato para poder generar nuevamente NAD. Al haber O_2, el piruvato se convierte en acetil-CoA (**glucólisis aeróbica**), mientras que el NADH es reoxidado a través de la cadena respiratoria.
- La síntesis de glucosa mediante la **gluconeogénesis** (3) se lleva cabo en el hígado y los riñones exclusivamente. Entre los principales precursores se encuentran los aminoácidos glucogénicos (especialmente alanina y glutamina) como así también el lactato y el glicerol. La gluconeogénesis es capaz de abastecer de glucosa a los tejidos durante semanas enteras incluso sin aporte de glucosa externo.
- La parte oxidativa de la **vía de la hexosa monofosfato** (VHM, 4a) produce NADPH para las rutas metabólicas anabólicas así como pentosas para la síntesis de nucleótidos. La parte regenerativa (4b), por el contrario, transforma las pentosas nuevamente en hexosas o las incorpora al proceso de glucólisis cuando se requiere NADPH pero no pentosas.
- Cuando el organismo cuenta con grandes cantidades de glucosa, la glucosa-6-fosfato del hígado y los riñones se activa a través de la glucosa-1-fosfato y se convierte en UDP-glucosa para ser luego utilizada en la formación de glucógeno (**síntesis de glucógeno**, 5a). En caso de producirse un déficit de glucosa el glucógeno almacenado es degradado nuevamente y convertido en glucosa (**glucogenólisis**, 5b). En el hígado la glucogenólisis mantiene constante el nivel de concentración de glucosa en sangre, mientras que en los músculos proporciona la glucosa necesaria para la glucólisis anaeróbica.
- La fructosa, esencial para la nutrición de los espermatozoides por ejemplo, puede formarse a partir de la glucosa por medio de la **vía poliólica** (6). Como resultado se origina el producto intermedio sorbitol. La fructosa ingerida a través de los alimentos es descompuesta por una ruta metabólica especial y convertida en glicerol y glicerona-3-fosfato (**degradación de fructosa**, 7).
- En el hígado, y tras ser fosforilada a galactosa-1-fosfato, la galactosa se transforma mediante el isómero glucosa-1-fosfato en glucosa-6-fosfato (**degradación de galactosa**, 8).

Regulación. La actividad de las rutas metabólicas que consumen o producen glucosa-6-fosfato está controlada por un sistema de regulación complejo en el que participan diversas hormonas (insulina, glucagón y cortisol fundamentalmente) y metabolitos. Este sistema de control asegura que los órganos periféricos que demandan continuamente glucosa la reciban a través de la sangre. Para obtener una descripción más detallada sobre la regulación del metabolismo de carbohidratos, véanse pp. 102, 140 y 142.

A. Metabolismo de carbohidratos: conceptos generales



Proceso	Denominación	P.	Reactivos → productos	Enzima(s) clave	Regulado por
[1]	transporte de glucosa (MP)	273	–	–	Ins ↑ (músculo, TA)
2a+2b	glucólisis aeróbica (CP)	131	glucosa → 2 piruvato	hexocinasa glucocinasa fosfofructocinasa piruvato cinasa	Glu-6-P↓ Ins↑, Cor↑,cAMP↓ Ins↑, AMP↑, Fru-2,6-bP↑, Cor↓, ATP↓, Citrato↓ Fru-1,6-bp↑, ATP↓, cAMP
2a+2c	glucólisis anaeróbica (CP)	131	glucosa → 2 lactato	véase arriba	disponibilidad de piruvato y NAD+
3a-3c	gluconeogénesis (MM, CP, REL)	135	lactato, glicerol, aminoácidos glucogénicos → glucosa	piruvato carboxilasa PEP-carboxicinasa F-1,6-bifosfatasa Glu-6-fosfatasa	Ins↓, acetil-CoA↑, cAMP↑ Ins, Cor↑, cAMP↑ Fru-2,6-bP↓, Ins↓, AMP↓, Cor↑, cAMP↑ Ins↓, Cor↑, cAMP↑
4a+4b	vía de la hexosamonofosfato (VHM) (CP)	133	Glu-6-p ↔ ribulosa-5-p	–	Ins↓
5a	glucogenólisis (CP)	137	glucógeno → glc-1-p	fosforilasa	cAMP↑, AMP↑, Ca^{2+}↑, Ins↓
5b	glucogénesis (CP)	137	Glu-1-p → glucógeno	glucógeno sintasa	Glu-6-P↑, Ins↑, cAMP↓
6	ruta poliólica	–	glucosa → fructosa	aldehído reductasa	Glucosa↑, NO↓
7	degradación de fructosa	317	Fru - gliceral, glicerona-3-P	aldolasa B	Ins↑, cAMP↓
8	degradación de galactosa	317	Galactosa → glu-1-p		

Cor: cortisol, CP: citoplasma, TA: tejido adiposo, REL: retículo endoplasmático liso, Ins: insulina, MM: matriz mitocondrial, MP: membrana plasmática; VHM: vía de la hexosa monofosfato

Glucólisis

La glucólisis es una ruta catabólica del citoplasma que existe en casi todos los organismos, ya sea aerobio o anaerobio. El balance de la glucólisis es relativamente sencillo: la glucosa se divide en dos moléculas de piruvato y se forman además dos moléculas de ATP y NADH. En presencia de oxígeno el piruvato y el NADH ingresan a la mitocondria donde sufren una nueva transformación (**glucólisis aeróbica**). En condiciones anaeróbicas, por el contrario, el piruvato y el NADH del citoplasma deben originar productos de fermentación como el lactato o el etanol para generar nuevamente el NAD+ necesario para continuar con la glucólisis (**glucólisis anaeróbica**). En estado anaeróbico la glucólisis constituye la única forma con la que cuentan los animales para obtener ATP.

A. Glucólisis: reacciones

La glucólisis comprende diez pasos individuales, entre ellos tres isomerizaciones y cuatro transferencias de fosfato. La única reacción redox de esta ruta catabólica se lleva a cabo en el paso [6].

[1] La **glucosa** que circula en la sangre e ingresa luego a las células por medio de transportadores (GLUT, véase p. 212) específicos de cada tejido es fosforilada inmediatamente y transformada en **glucosa-6-fosfato**. Como el éster ya no puede abandonar la célula, la *hexocinasa* [1] se convierte en una enzima clave de la glucólisis. La *glucocinasa*, una isoenzima del hígado, es regulada a través de la insulina y por medio de un mecanismo de compartimentación (véase p. 140).

[2] En el paso siguiente la *glucosa-6-fosfato* es relocalizada y transformada en **fructosa-6-fosfato** mediante la acción de la *glucosa-6-fosfato isomerasa* [2].

[3] Se produce una nueva fosforilación, proceso en el cual se consume ATP. El resultado es la **fructosa-1,6-bifosfato.** La *fosfofructocinasa* [3] constituye la segunda enzima clave más importante de la ruta metabólica y su actividad está estrictamente regulada por diversas hormonas y metabolitos (véase p. 138).

[4] En este paso la unión C6 fructosa-1,6-bifosfato se divide en las uniones C3 **gliceral-3-fosfato**, antes denominado gliceraldehído-fosfato, y el isómero **glicerona-3-fosfato** (dihidroxi-acetona fosfato) mediante la *aldolasa* [4].

[5] Ambos productos alcanzan rápidamente el equilibrio por acción de la **triosa fosfato isomerasa** [5].

[6] El gliceral-3-fosfato es oxidado por medio de la *gliceral-3-fosfato deshidrogenasa* [6], proceso en el cual se genera NADH. Para ello, el fosfato inorgánico es absorbido por la molécula (*"fosforilación de cadenas de sustrato"*, véase p. 104). Se genera como resultado **1,3-bifosfoglicerato**, un compuesto intermedio que contiene un enlace de *anhídrido ácido mixto*, en el que el potencial químico del resto fosfato asciende a niveles elevados.

[7] Tras ser catalizado por la *fosfoglicerato cinasa* [7], el resto fosfato "rico en energía" es transferido al ADP, lo que ocasiona que se formen **3-fosfoglicerato** y ATP. Así es como el balance de ATP recupera el equilibrio.

[8] El desplazamiento del resto fosfato hacia el interior de la molécula da lugar a la formación del isómero **2-fosfoglicerato** a través de la *fosfoglicerato mutasa* [8].

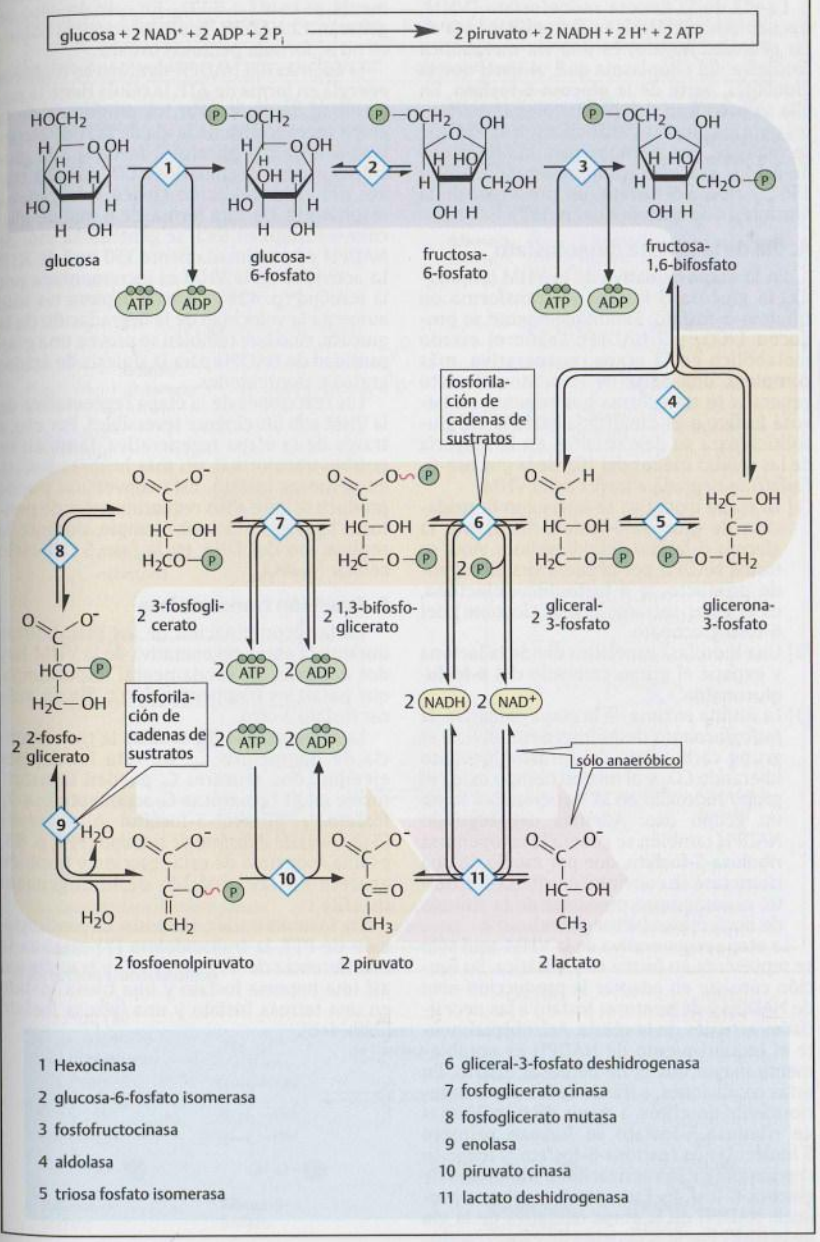
[9] Al separarse la molécula de agua, la enolasa [9] provoca que el 2-fosfoglicerato se transforme en enolfosfato (véase p. 6) **fosfoenolpiruvato** (PEP). Esta reacción ocasiona asimismo que se incremente el potencial químico del segundo resto fosfato.

[10] En el último paso la *piruvato cinasa* [10] transfiere este residuo al ADP. El enolpiruvato restante se transforma rápidamente en **piruvato**, sustancia mucho más estable que la anterior. La reacción piruvato cinasa también está estrictamente regulada. Es, junto con el paso 7 y la reacción tiocinasa del ciclo de Krebs (véase p. 114), una de las tres reacciones a partir de las cuales el metabolismo animal puede producir ATP sin necesidad de que se inicie la cadena respiratoria.

Para activar la glucólisis se requieren dos moléculas de ATP (pasos 1 y 3). En etapas posteriores se forman 2 moléculas de ATP por *fragmento de C3* (pasos 7 y 10), lo que equivale por lo tanto a una pequeña ganancia neta de 2 mol de ATP/mol por glucosa.

Únicamente tres reacciones (pasos 1, 3 y 10) coinciden con las amplias variaciones de la entalpía libre ΔG. En estas reacciones el equilibrio se encuentra del lado de los productos (véase p. 18), mientras que todas las demás reacciones son reversibles. Incluso en la gluconeogénesis (véase p. 134) pueden llevarse a cabo en el sentido opuesto, activándose las mismas enzimas que en la degradación de glucosa. Se evitan sin embargo los pasos 1, 3 y 10 por tratarse de reacciones irreversibles.

A. Glucólisis: reacciones



Vía de la hexosa monofosfato

La vía de la hexosa monofosfato (VHM, frecuentemente también denominada *vía de las pentosas fosfato*) es una vía metabólica oxidativa del citoplasma que, al igual que la glucólisis, parte de la **glucosa-6-fosfato**. En ella se producen dos precursores importantes para los procesos anabólicos: **NADPH**, que se requiere, por ejemplo, para la biosíntesis de ácidos grasos e isoprenoides (pp. 150 y 156), y **ribosa-5-fosfato**, un precursor de la biosíntesis de nucleótidos (p. 182).

A. Vía de la hexosa monofosfato

En la **etapa oxidativa** de la VHM (izquierda) la glucosa-6-fosfato se transforma en ribulosa-5-fosfato. Simultáneamente se producen 1 CO_2 y 2 NADPH. Según el estado metabólico en la **etapa regenerativa**, más compleja, una parte de la pentosa fosfato generada se transforma nuevamente en hexosa fosfato o es canalizada hacia la vía glucolítica para su degradación. En la mayoría de las células menos del 10% de la glucosa-6-fosfato se degrada a través de la VHM.

[1] La etapa oxidativa se inicia con la oxidación de **glucosa-6-fosfato** mediante la *glucosa-6-fosfato deshidrogenasa*. Aquí se forma NADPH por primera vez. El segundo producto, la **6-fosfogluconolactona**, es el éster intramolecular (*lactona*) del 6-fosfogluconato.

[2] Una hidrolasa específica divide la lactona y expone el grupo carboxilo del **6-fosfogluconato**.

[3] La última enzima de la etapa oxidativa, la *fosfogluconato deshidrogenasa*, divide el grupo carboxilato del 6-fosfogluconato liberando CO_2 y al mismo tiempo oxida el grupo hidroxilo en la posición C-3 hasta un grupo oxo. Además del segundo NADPH también se genera la cetopentosa **ribulosa-5-fosfato**, que por medio de una isomerasa se convierte en ribosa-5-fosfato, el compuesto precursor de la síntesis de nucleótidos (véase antes).

La **etapa regenerativa** de la VHM aquí sólo se representa en forma esquemática. Su función consiste en adaptar la producción *neta* de NADPH y de pentosas fosfato a las necesidades actuales de la célula. Así, normalmente el requerimiento de NADPH es notablemente mayor que el de pentosas fosfato. En estas condiciones, a través de los pasos anteriormente descritos, a partir de 6 moléculas de ribulosa-5-fosfato se forman primero 5 moléculas de fructosa-6-fosfato, y luego se regeneran por isomerización 5 moléculas de glucosa-6-fosfato. Éstas pueden volver a producir NADPH en la etapa oxidativa de la vía de la HMP. Por la repetición de estas reacciones una molécula de glucosa-6-fosfato finalmente se oxida a 6 CO_2. En este proceso se generan 12 NADPH. Por lo tanto, en el balance no se forman pentosas fosfato.

Si además del NADPH también se requiere energía en forma de ATP, la célula tiene la posibilidad de incorporar los productos de la etapa regenerativa de la vía de la HMP (fructosa-6-fosfato y glicerol-3-fosfato) a la glucólisis y luego degradarlos a CO_2 y H_2O a través del ciclo del ácido cítrico y la cadena respiratoria. De esta forma, de 6 mol de glucosa-6-fosfato en total se generan 12 mol de NADPH y aproximadamente 150 mol de ATP. La actividad de la VHM es incrementada por la *insulina* (p. 428). De esta manera no sólo aumenta la velocidad de la degradación de la glucosa, sino que también se provee una gran cantidad de NADPH para la síntesis de ácidos grasos e isoprenoides.

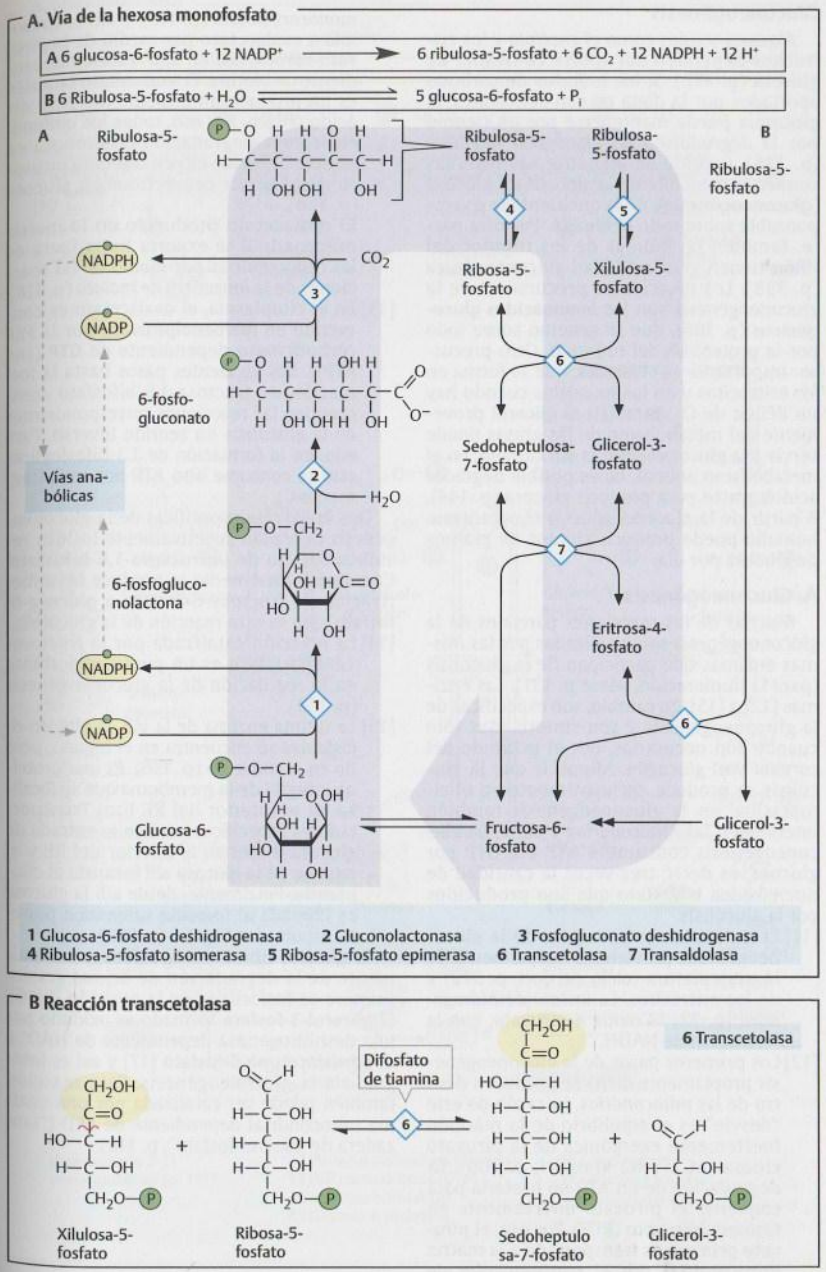
Las reacciones de la etapa regenerativa de la VHM son libremente reversibles. Por eso, a través de la etapa regenerativa, también es posible transformar sin más hexosas fosfato en pentosas fosfato. Esta conversión puede producirse ante altos requerimientos de pentosas fosfato, como por ejemplo, durante la replicación del DNA en la fase S del ciclo celular (p. 444).

B. Reacción transcetolasa

En la recombinación de los metabolitos durante la etapa regenerativa de la VHM hay dos enzimas, de fundamental importancia, que pasan los fragmentos C_2 o C_3 de un azúcar fosfato a otro.

La *transcetolasa* [6] cataliza la transferencia de fragmentos C_2. De esta forma, por ejemplo, dos azúcares C_5 pueden transformarse en el cetoazúcar C_7 sedoheptulosa-7-fosfato y glicerol-3-fosfato, o al revés (5+5=7+3). El *difosfato de tiamina* (PPT, p. 88) es una coenzima de esta reacción y también aparece en las oxoácido deshidrogenasas (p. 112).

En forma similar, pero sin la participación de PTT, la *transaldolasa* [7] cataliza la transferencia de fragmentos C_3 y transforma así una heptosa fosfato y una triosa fosfato en una tetrosa fosfato y una hexosa fosfato (7+3=4+6).



Gluconeogénesis

Algunos tejidos como el *encéfalo* y los *eritrocitos* dependen del aporte constante de glucosa (p. 372). Si los hidratos de carbono aportados por la dieta no son suficientes, la glucemia puede mantenerse por un tiempo por la *degradación de glucógeno hepático* (p. 136). Cuando se agotan estas reservas comienza nuevamente la síntesis de glucosa (**gluconeogénesis**), de la que también es responsable sobre todo el **hígado**. Por otra parte, también las células de los túbulos del **riñón** tienen gran actividad gluconeogénica (p. 338). Los principales precursores de la gluconeogénesis son los **aminoácidos glucogénicos** (p. 168), que se generan sobre todo por la proteólisis del músculo. Otro precursor importante es el **lactato**, que se forma en los eritrocitos y en los músculos cuando hay un déficit de O_2. También el **glicerol** proveniente del metabolismo de las grasas puede servir a la gluconeogénesis. En cambio, en el metabolismo animal, *no* es posible degradar ácidos grasos para producir glucosa (p. 144). A partir de la gluconeogénesis el organismo humano puede producir cientos de gramos de glucosa por día.

A. Gluconeogénesis

Muchas de las reacciones parciales de la gluconeogénesis son catalizadas por las mismas enzimas que participan de la glucólisis (para la numeración, véase p. 131). Las enzimas [12] a [15], en cambio, son específicas de la gluconeogénesis y son sintetizadas sólo cuando son necesarias, por el estímulo del *cortisol* y el *glucagón*. Mientras que la glucólisis se produce exclusivamente en el citoplasma, en la gluconeogénesis también intervienen las *mitocondrias* y el *RE*. La gluconeogénesis consume 4 ATP y 2 GTP por glucosa, es decir, tres veces la cantidad de nucleósidos trifosfato que son producidos por la glucólisis.

[11] El **lactato** como precursor de la gluconeogénesis, proviene principalmente de la musculatura (ciclo de Cori, p. 372) y de los eritrocitos. La *lactato deshidrogenasa* (p. 72) lo oxida a piruvato, con la formación de NADH.

[12] Los primeros pasos de la gluconeogénesis propiamente dicha se producen dentro de las *mitocondrias*. La razón de este "desvío" es el equilibrio de la reacción fuertemente exergónica de la piruvato cinasa ($\Delta G = -62$ kJ·mol^{-1}, p. 106). La degradación de un ATP no bastaría para convertir el piruvato *directamente* en fosfoenolpiruvato (PEP). Por eso, el **piruvato** primero es transportado a la matriz mitocondrial por el *transportador de monocarboxilato* (p. 118), y allí se carboxila a **oxalacetato** por medio de la *piruvato-carboxilasa* en una reacción dependiente de biotina. El oxalacetato también es un producto intermedio del ciclo del ácido cítrico. Por eso, todos los *aminoácidos* cuya degradación desemboca en el ciclo del ácido cítrico o genera piruvato, pueden ser convertidos en glucosa (p. 168).

El oxalacetato producido en la matriz mitocondrial se exporta hacia fuera de las mitocondrias por medio de las reacciones de la *lanzadera de malato* (p. 118).

[13] En el citoplasma, el oxalacetato es convertido en **fosfoenolpiruvato** por la *PEP carboxicinasa* dependiente de **GTP** (¡no ATP!). Los siguientes pasos hasta la formación de fructosa-1,6-bifosfato comprenden las reacciones correspondientes de la glucólisis en sentido inverso. Para ello, en la formación de 1,3-bifosfoglicerato se consume otro ATP por cada fragmento C_3.

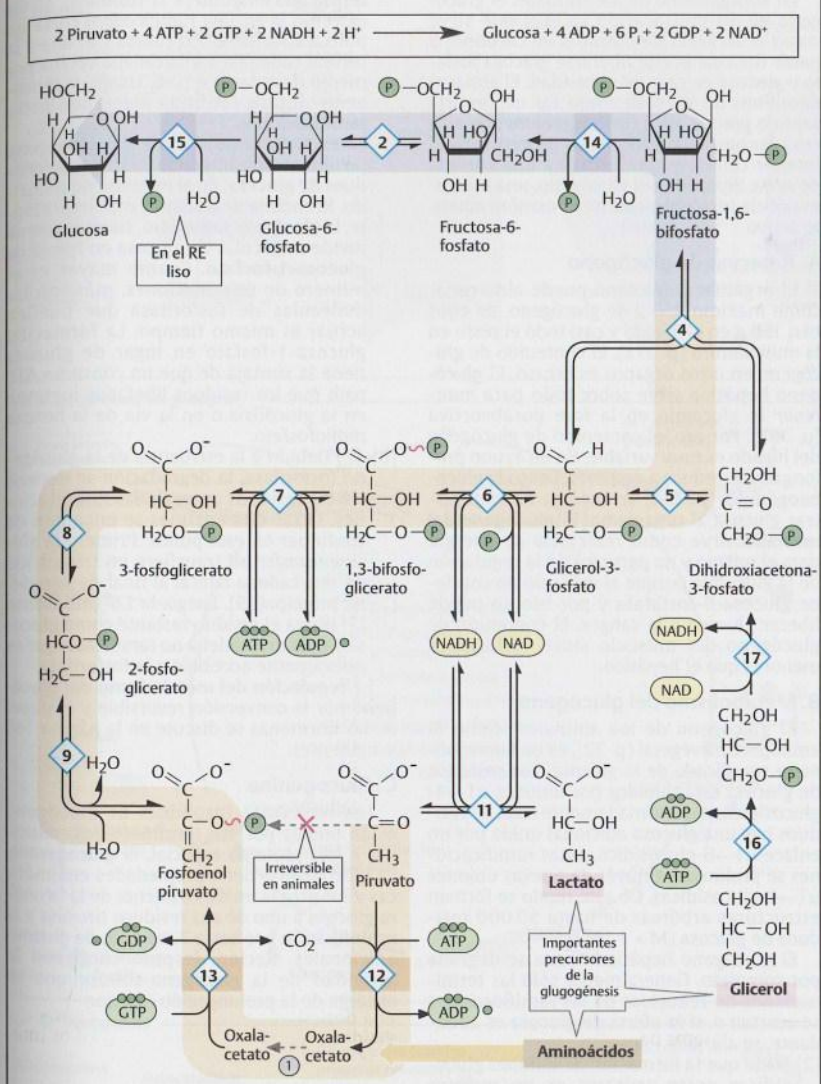
Dos fosfatasas específicas de la gluconeogénesis degradan sucesivamente los dos residuos fosfato de la **fructosa-1,6-bifosfato**. Como paso intermedio se produce la isomerización de fructosa-6-fosfato a **glucosa-6-fosfato**, que es otra reacción de la glucólisis.

[14] La reacción catalizada por la *fructosa-1,6-bifosfatasa* es un punto importante en la regulación de la gluconeogénesis (p. 158).

[15] La última enzima de la vía, la *glucosa-6-fosfatasa* se encuentra en el hígado, pero no en el músculo (p. 136). Es una proteína integral de la membrana que se localiza en el interior del RE liso. Transportadores específicos median la entrada de glucosa-6-fosfato al interior del RE y el retorno de la **glucosa** allí formada al citoplasma. Finalmente, desde allí la glucosa es liberada al torrente sanguíneo por el transportador GLUT-2 (p. 212).

El **glicerol** libre, que proviene principalmente de la degradación de ácidos grasos, primero es fosforilado en la posición 3 [16]. El **glicerol-3-fosfato** formado es oxidado por una deshidrogenasa dependiente de NAD$^+$ a **dihidroxiacetona-3-fosfato** [17] y así es integrado a la gluconeogénesis. Esta reacción también puede ser catalizada por una enzima mitocondrial dependiente de FAD ("lanzadera de glicerol fosfato", p. 118).

A. Gluconeogénesis



Metabolismo del glucógeno

En el organismo de los animales el glucógeno es un polisacárido (p. 32) que sirve como **reservorio de hidratos de carbono**, a partir del cual puede liberarse glucosa fosfato y glucosa en caso de necesidad. El almacenamiento de glucosa como tal no tendría sentido porque altas concentraciones de glucosa tornarían fuertemente hipertónico el interior celular y conducirían a una entrada de agua. En cambio el glucógeno, una macromolécula insoluble, casi no es osmóticamente activo.

A. Reservas de glucógeno

El organismo humano puede almacenar como máximo 450 g de glucógeno, de ellos casi 150 g en el *hígado* y casi todo el resto en la *musculatura* (p. 372). El contenido de glucógeno en otros órganos es escaso. El **glucógeno hepático** sirve sobre todo para *mantener la glucemia* en la fase posabsortiva (p. 387). Por eso, el contenido de glucógeno del hígado es muy variable. En un ayuno prolongado se reduce a casi cero. Luego la gluconeogénesis (p. 134) se encarga de suministrar glucosa al organismo. El **glucógeno del músculo** sirve como *reservorio de energía* para el mismo y no participa en la regulación de la glucemia porque el músculo no contiene glucosa-6-fosfatasa y por eso no puede liberar glucosa a la sangre. El contenido de glucógeno del músculo sufre variaciones menores que el hepático.

B. Metabolismo del glucógeno

El glucógeno de los animales, como la amilopectina vegetal (p. 32), es un *homopolímero ramificado de la glucosa*. Los residuos de glucosa están unidos por uniones α1→4-glucosídicas. Aproximadamente cada 10 residuos hay una glucosa adicional unida por un enlace α1→6-glucosídico. Estas ramificaciones se prolongan a través de nuevas uniones α1→4-glucosídicas. De este modo se forman estructuras arbóreas de hasta 50.000 residuos de glucosa ($M > 1 \cdot 10^7$ Da).

El glucógeno hepático nunca se degrada por completo. Generalmente sólo las terminaciones no reducidas de las ramificaciones se acortan o, si la oferta de glucosa es abundante, se alargan.

[2] Dado que la formación de uniones glucosídicas entre azúcares es un proceso *endergónico*, la glucosa debe ser activada con UTP a su forma activa **UDP-glucosa** (p. 92).

[3] Luego, la *glucógeno sintasa* transfiere sucesivamente residuos de glucosa de la UDP-glucosa a las terminaciones no reducidas de las ramificaciones.

[4] Cuando la cadena creciente alcanza determinada longitud (> 11 residuos), en un extremo la *enzima ramificadora* corta un polisacárido de 6-7 residuos y lo une a la misma cadena o a una cadena vecina por medio de enlaces α1→6. Luego, la glucógeno sintasa continúa alargando estas **ramificaciones**.

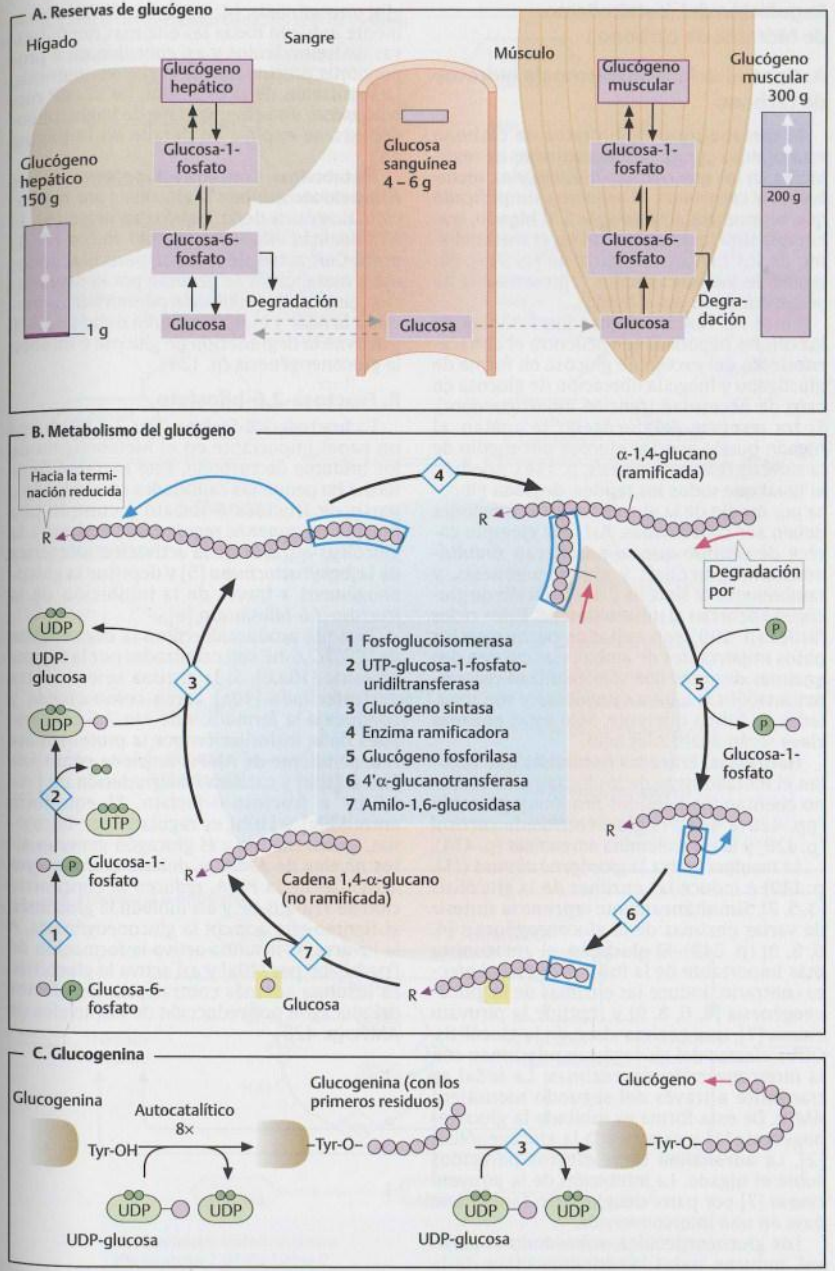
[5] La estructura ramificada del glucógeno posibilita una liberación rápida de residuos de glucosa. En el extremo no reducido, la enzima degradativa más importante, la *glucógeno fosforilasa*, sucesivamente divide moléculas de glucosa en forma de **glucosa-1-fosfato**. Cuanto mayor es el número de terminaciones, más son las moléculas de fosforilasa que pueden actuar al mismo tiempo. La formación glucosa-1-fosfato en lugar de glucosa tiene la ventaja de que no consume ATP para que los residuos liberados ingresen en la glucólisis o en la vía de la hexosa monofosfato.

[6]+[7] Debido a la estructura de la glucógeno fosforilasa, la degradación se detiene cuatro residuos antes de las ramificaciones. Otras dos enzimas se encargan de continuar en este punto: Primero la *glucanotransferasa* transfiere un trisacárido de una cadena lateral al final de la cadena principal [5]. Luego, la *1,6-glucosidasa* [7] libera el residuo restante como glucosa y deja una cadena no ramificada que es nuevamente accesible a la fosforilasa.

La **regulación del metabolismo del glucógeno** por la conversión reversible y el papel de las hormonas se discute en la página 140 y siguientes.

C. Glucogenina

Las moléculas insolubles de glucógeno están unidas por sus terminaciones reducidas a una proteína especial, la **glucogenina**. La glucogenina tiene propiedades enzimáticas y cataliza la unión covalente de la primera glucosa a uno de sus residuos tirosina y la prolongación por hasta 7 residuos de glucosa adicionales. Recién después comienza la actividad de la *glucógeno-sintasa* que se encarga de la prolongación ulterior.



Regulación del metabolismo de hidratos de carbono I

A. Control del metabolismo de hidratos de carbono

El metabolismo de hidratos de carbono está sujeto a complejos mecanismos de regulación en los que participan *hormonas*, *metabolitos* y *coenzimas*. El esquema simplificado que se muestra aquí se aplica al **hígado**, que cumple una función central en el metabolismo de los hidratos de carbono (p. 316). Algunos de los mecanismos representados no se producen en otros tejidos.

Entre las funciones más importantes de las células hepáticas se encuentra el almacenamiento del exceso de glucosa en forma de glucógeno y luego la liberación de glucosa en caso de necesidad (*función amortiguadora*). Si las reservas de glucógeno se agotan, el hígado puede aportar glucosa por medio de la síntesis (*gluconeogénesis*, p. 134). Además, al igual que todos los tejidos, degrada glucosa por medio de la glucólisis. Estas funciones deben ser coordinadas. Así, por ejemplo carece de sentido que se produzcan *simultáneamente* glucólisis y gluconeogénesis, y también que la síntesis y degradación de glucógeno ocurran al mismo tiempo. Estos *ciclos fútiles* (p. 100) son evitados porque en los pasos importantes de ambas vías existen dos enzimas *distintas* que sólo catalizan reacciones anabólicas o bien catabólicas y son reguladas en forma diferente. Sólo estas **enzimas clave** serán analizadas aquí.

Hormonas. Entre las hormonas que regulan el metabolismo de los hidratos de carbono cuentan los péptidos *insulina* y *glucagón* (pp. 428 y 432), el glucocorticoide *cortisol* (p. 420) y la catecolamina *adrenalina* (p. 434).

La **insulina** activa la *glucógeno sintasa* ([1], p. 140) e induce las enzimas de la glucólisis [3, 5, 7]. Simultáneamente reprime la síntesis de varias enzimas de la gluconeogénesis [4, 6, 8, 9] (p. 242). El **glucagón**, el antagonista más importante de la insulina, tiene el efecto contrario: induce las enzimas de la gluconeogénesis [4, 6, 8, 9] y reprime la piruvato cinasa [7], una enzima clave de la glucólisis. Otros efectos del glucagón se relacionan con la *interconversión* de enzimas. La señal se transmite a través del segundo mensajero *AMPc*. De esta forma es inhibida la glucogenogénesis [1] y es activada la glucogenólisis [2]. La **adrenalina** tiene efectos parecidos sobre el hígado. La inhibición de la *piruvato cinasa* [7] por parte del glucagón también se basa en una interconversión.

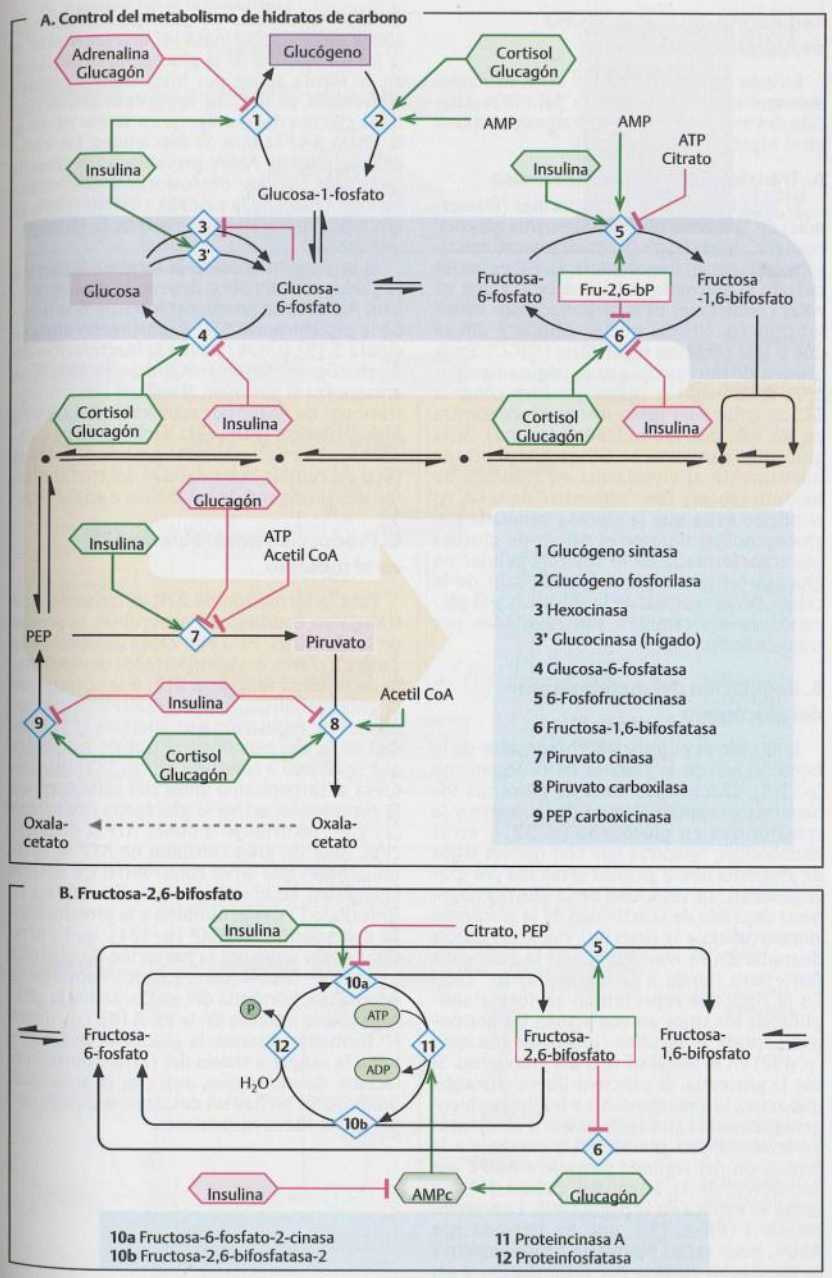
Los glucocorticoides, sobre todo el **cortisol**, inducen todas las enzimas clave de la gluconeogénesis [4, 6, 8, 9]. Simultáneamente inducen todas las enzimas degradativas de aminoácidos y así contribuyen a proporcionar precursores de la gluconeogénesis. La regulación de la expresión de la *PEP carboxicinasa*, una enzima clave de la gluconeogénesis, se explica en detalle en la página 242.

Metabolitos. Concentraciones elevadas de **ATP** y **citrato** inhiben la glucólisis por regulación alostérica de la *fosfofructocinasa* [5]. El ATP además inhibe la *piruvato cinasa* [7]. El **acetil-CoA** actúa de manera parecida. Todos estos metabolitos se generan por la degradación de glucosa (*inhibición por retroalimentación*). El **AMP** y el **ADP** sugieren déficit de ATP y activan la degradación de glucosa e inhiben la gluconeogénesis (p. 124).

B. Fructosa-2,6-bifosfato

La **fructosa-2,6-fosfato** (Fru-2,6-bP) juega un papel importante en el metabolismo de los hidratos de carbono. Este metabolito se forma en pequeñas cantidades en el hígado a partir de fructosa-6-fosfato y cumple una *función puramente reguladora*: estimula la glucólisis a través de la activación alostérica de la *fosfofructocinasa* [5] y deprime la gluconeogénesis a través de la inhibición de la *fructosa-1,6-bifosfatasa* [6].

Tanto la producción como la degradación de la Fru-2,6-bP son catalizadas por la misma proteína [10a,b]. Si la enzima se encuentra desfosforilada [10a] actúa como *cinasa* y conduce a la *formación* de Fru-2,6-bP. Después de la fosforilación por la proteincinasa A dependiente de AMPc, funciona como *fosfatasa* [10b] y cataliza la *degradación* de Fru-2,6-bP a fructosa-6-fosfato. El equilibrio entre [10a] y [10b] es regulado por hormonas. La adrenalina y el glucagón generan altos niveles de AMPc y, debido a una mayor actividad de la PK-A, *reducen* la concentración de Fru-2,6-bP y así inhiben la glucólisis, al tiempo que activan la gluconeogénesis. A la inversa, la insulina activa la formación de Fru-2,6-bP por [10a] y así activa la glucólisis. La insulina además contrarresta los efectos del glucagón por reducción de los niveles de AMPc (p. 428).



Regulación del metabolismo de hidratos de carbono II

En esta página se discuten otros mecanismos que son de importancia para la regulación del metabolismo de hidratos de carbono en el hígado y en el músculo.

A. Translocación de la glucocinasa

El hígado contiene varias formas (*isoenzimas*) de la hexocinasa. La isoenzima **glucocinasa** (GC, hexocinasa IV) es altamente efectiva y de especial importancia. La GC es activa cuando la glucemia es baja, debido a que en estas condiciones es transportada por *translocación* (p. 100) al núcleo celular y allí se une a una proteína regulatoria (PRGC). En la imagen de microscopia de la página siguiente (a la derecha) se puede ver bien cómo la GC, de color rojo fluorescente, se concentra en los núcleos redondeados (arriba). Si la glucemia aumenta, la GC es transportada nuevamente al citoplasma en cuestión de minutos (abajo). Este "secuestro" de la GC en el núcleo evita que la glucosa generada por glucogenólisis durante el déficit de glucosa sea transformada en el interior celular en glucosa-6-fosfato que no puede salir de la célula. Otras enzimas de la glucólisis y la gluconeogénesis también son reguladas por translocación.

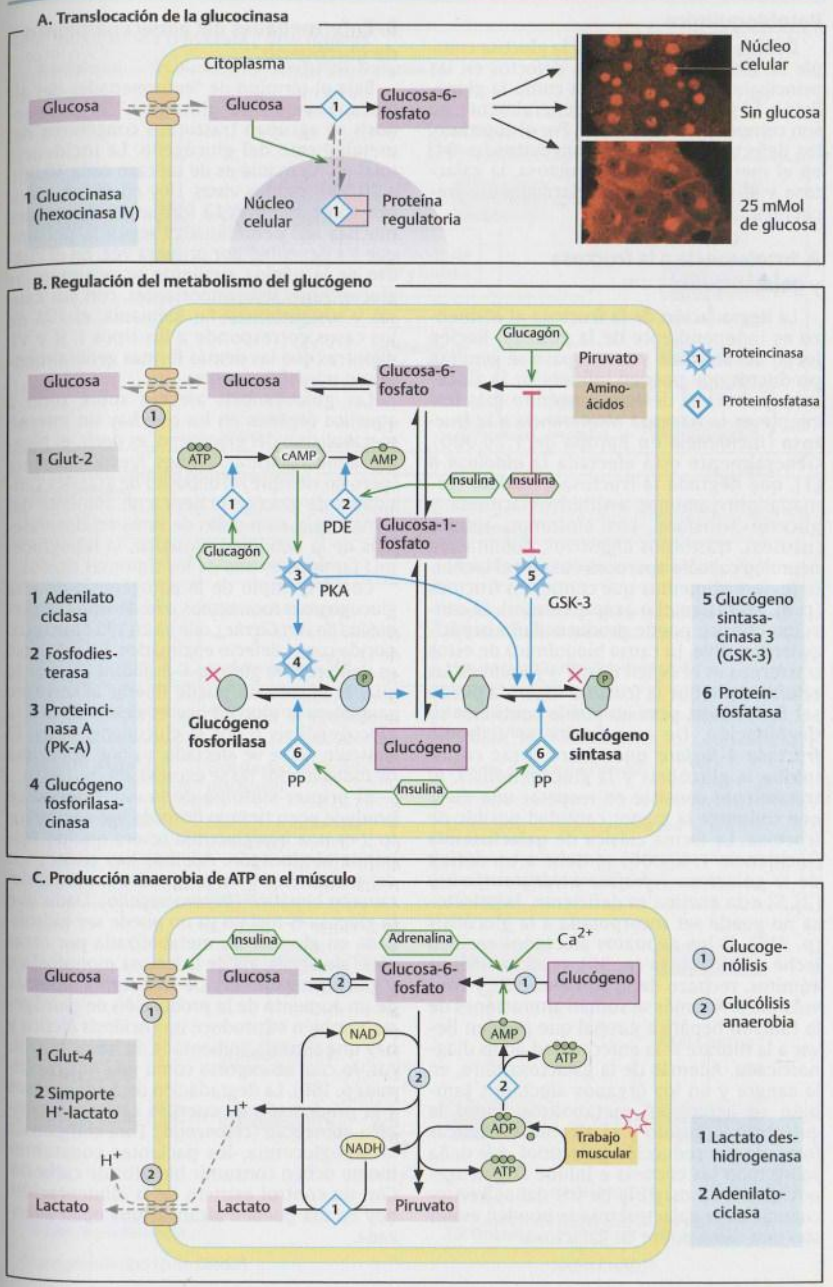
B. Regulación del metabolismo del glucógeno

El hígado es el principal responsable de la homeostasis de la glucosa en el organismo (p. 316). Con niveles altos de glucemia los hepatocitos captan glucosa de la sangre y la transforman en **glucógeno** (p. 32) y otros metabolitos, mientras que con niveles bajos de glucemia libera glucosa generada por glucogenólisis. La velocidad de la glucogenogénesis depende de la actividad de la *glucógeno sintasa* (abajo a la derecha), mientras que la degradación es controlada por la *glucógeno fosforilasa* (abajo a la izquierda) (p. 136). En la figura se representan en forma simplificada los sitios en que actúan las hormonas peptídicas *insulina* (p. 428) y *glucagón* (p. 432) en el metabolismo del glucógeno. Si cae la glucemia, el páncreas libera **glucagón** que activa la glucogenólisis e inhibe la glucogenogénesis. El glucagón se une a receptores en la membrana plasmática y conduce a la formación del *segundo mensajero* **AMPc** por activación de la adenilato ciclasa [1], tal como se explica en la página 406. La *proteincinasa A* (PK-A, [3]), que es activada por AMPc, tiene varios puntos de acción: inactiva la glucógeno sintasa por *fosforilación* y así detiene la síntesis de glucógeno. Además activa otra proteincinasa [4] que convierte a la forma inactiva de la glucógeno fosforilasa en su forma activa por fosforilación (**interconversión**, p. 100). La fosforilasa activa obtiene glucosa del glucógeno en varios pasos y la libera a la sangre. Si descienden las concentraciones de AMPc prevalecen las *proteín fosfatasas* [6] que desfosforilan diferentes fosfoproteínas de la cascada y así detienen la glucogenólisis y vuelven a activar la glucogenosíntesis.

Si la glucemia es alta, la **insulina** aumenta la glucogenosíntesis y detiene la glucogenólisis. A través de productos intermedios inhibe la *proteincinasa GSK-3* (glucógeno sintasa cinasa 3, [5], p. 428) y evita la inactivación de la glucógeno sintasa. Además la insulina antagoniza el glucagón al reducir las concentraciones de AMPc por activación de la *AMPc fosfodiesterasa* (PDE, [2]). Finalmente, la insulina activa determinadas *proteín fosfatasas* [6] y así cambia la modalidad del metabolismo del glucógeno de catabólica a anabólica.

C. Producción anaerobia de ATP en el músculo

Para la formación de ATP, el músculo que trabaja en condiciones anaerobias depende de la glucólisis. Para ello capta glucosa de la sangre a través del transportador dependiente de insulina **Glut-4** (p. 212) o la obtiene de la glugogenólisis. Existen diferentes mecanismos de regulación que adecuan la velocidad de la glucogenólisis al trabajo muscular que se llevará a cabo: el Ca^{2+} (p. 343) que ingresa al sarcoplasma antes del comienzo de la contracción activa la *glucógeno fosforilasa* (1) y así contribuye a poner ATP a disposición. Ante un gran consumo de ATP se acumula **AMP**, que sirve como señal de déficit energético. En el músculo no sólo activa a la fosforilasa (1), sino también a la *proteincinasa dependiente de AMP* (p. 124), que entre otras cosas aumenta la captación de glucosa a través de Glut-4 (no señalado). También la **adrenalina**, hormona del estrés, activa la glucogenólisis a través de la PK-A (**B**). Los iones H^+ formados durante la glucólisis se exportan a la sangre a través del cotransporte con lactato, de modo que, aun con la actividad prolongada, no hay un descenso marcado del pH en las fibras musculares.



Patobioquímica

Debido al rol esencial que la glucosa cumple en todas las células, los defectos en las principales vías metabólicas como la glucólisis o la gluconeogénesis generalmente no son compatibles con la vida. Por el contrario, los defectos enzimáticos congénitos (p. 94) en el metabolismo de la fructosa, la galactosa y el glucógeno son relativamente frecuentes.

A. Intolerancia a la fructosa y galactosemia

La degradación de la fructosa al comienzo es independiente de la glucosa. Recién luego del segundo y tercer paso se generan productos que pueden influenciar la glucólisis (p. 316). El defecto congénito más frecuente es la llamada **intolerancia a la fructosa** (incidencia en Europa de 1:20.000). Generalmente está afectada la *aldolasa B* [1], que degrada la fructosa-1-fosfato formada previamente a dihidroxiacetona y glicerol-3-fosfato. Los síntomas agudos (náuseas, trastornos digestivos, debilitación neurológica) sólo aparecen cuando el lactante ingiere alimentos que contienen fructosa (p. ej., frutas, miel o azúcar común). El consumo crónico puede producir daño hepático irreversible. La causa bioquímica de estos trastornos es el *déficit de ATP y fosfato de las células*, dado que la fructosa ingerida puede ser fosforilada, pero no puede continuar su degradación. De esta forma se acumula *fructosa-1-fosfato* que, entre otras cosas, inhibe la glucólisis y la glucogenólisis. El tratamiento consiste en respetar una dieta que contenga la menor cantidad posible de fructosa. La forma clásica de **galactosemia** (incidencia 1:40.000) se debe a un déficit de la *galactosa-1-fosfato uridiltransferasa* [2]. Si esta enzima es deficiente, la galactosa no puede ser incorporada a la glucólisis (p. 316). Si los neonatos afectados reciben leche y así lactosa (p. 30), reaccionan con vómitos, rechazo de la alimentación y convulsiones. Además se suman alteraciones de la función hepática y renal que pueden llevar a la muerte si la enfermedad no es diagnosticada. Además de la galactosa libre, en la sangre y en los órganos afectados también se acumulan metabolitos como la *galactosa-1-fosfato* y el alcohol de azúcar formado por reducción *galactitiol*, que daña sobre todo las córneas e inhibe la glucogenosíntesis. La mayoría de los daños consecuencia de la galactosemia se pueden evitar con una dieta pobre en galactosa.

B. Enfermedades del almacenamiento de glucógeno

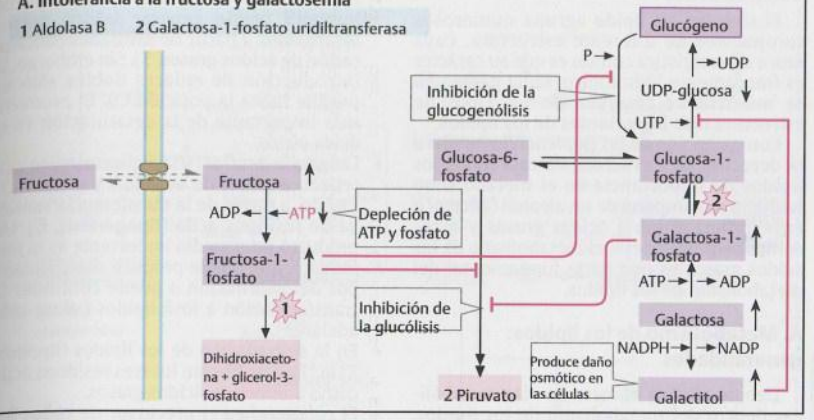
Bajo el término de "enfermedades del almacenamiento de glucógeno" o **glucogenosis** se agrupan trastornos congénitos del metabolismo del glucógeno. La incidencia total en Alemania es de un caso cada 10.000 a 20.000 nacidos vivos. Hoy en día se conocen como mínimo 12 formas, de las cuales muchas son denominadas según la persona que los describió por primera vez. En el cuadro de la página siguiente se resumen las glucogenosis más importantes, con sus causas y sus síntomas. En Alemania, el 70% de los casos corresponde a los tipos I, II y VI, mientras que las demás formas generalmente son muy infrecuentes.

Las glucogenosis afectan sobre todo a aquellos órganos en los que hay un intenso metabolismo del glucógeno, es decir, el hígado, la musculatura o ambos. Frecuentemente (pero no siempre) el depósito de grandes cantidades de glucógeno lleva a un aumento del tamaño y/o a un daño de estos tejidos. Además de la debilidad muscular, la hipoglucemia también es uno de los síntomas típicos.

Como ejemplo de la patogénesis de una glucogenosis tomaremos a la de **tipo I** (*enfermedad de von Gierke*), que ya en 1952 fue reconocida como defecto enzimático. En este caso es deficiente la *glucosa-6-fosfatasa* [3], por lo cual el hígado no puede liberar al torrente sanguíneo la glucosa que es generada por la glucogenólisis o por la gluconeogénesis. El músculo no se ve afectado, ya que la enzima de todos modos no se expresa allí (p. 136).

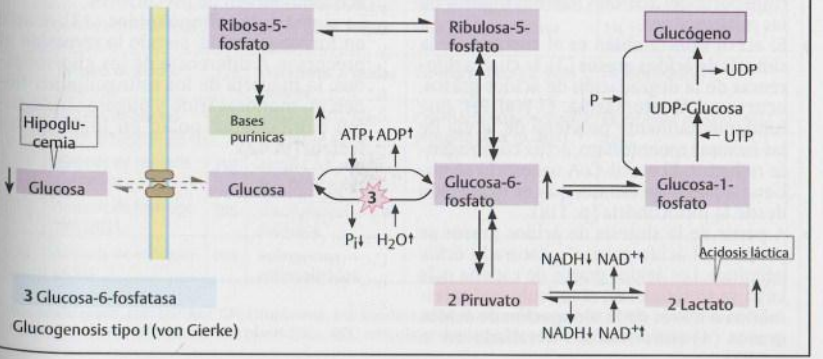
El primer síntoma de la enfermedad se produce poco tiempo después del nacimiento y es una *hipoglucemia* severa que no responde al glucagón. Además hay trastornos del crecimiento y un progresivo aumento del tamaño hepático (*hepatomegalia*). Dado que la glucosa-6-fosfato ya no puede ser hidrolizada en glucosa, es metabolizada por otras vías (glucólisis, vía de la hexosa monofosfato y glucogenogénesis). De esta forma, además de un aumento de la producción de glucógeno, también se produce una *acidosis láctica* y hay una síntesis aumentada de bases purínicas, lo cual se expresa como una *hiperuricemia* (p. 186). La degradación de ácidos grasos y la producción de cuerpos cetónicos también aumentan (*cetonemia*). Para compensar la hipoglucemia, los pacientes constantemente deben consumir hidratos de carbono. Con un control estricto de la alimentación, hoy en día pueden alcanzar una edad avanzada.

A. Intolerancia a la fructosa y galactosemia



B. Enfermedades del almacenamiento de glucógeno

Tipo	Nombre	Enzima afectada	Síntomas
0	–	Glucógeno sintasa	Hígado graso, hipoglucemia en ayunas
I	von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa	Hepatomegalia, hipoglucemia, acidosis láctica, cetonemia, hiperuricemia
II	Pompe	α-glucosidasa ácida	Hepatomegalia, debilidad muscular
III	Cori-Forbes	4'-α-glucanotransferasa	Hepatomegalia, cirrosis hepática, hipoglucemia, insuficiencia cardíaca
IV	Anderson	Enzima desramificante del glucógeno	Cirrosis, debilidad muscular
V	McArdle	Glucógeno fosforilasa (muscular)	Debilidad muscular, convulsiones
VI	–	Glucógeno fosforilasa (hepática)	Hepatomegalia, hipoglucemia en ayuno, cetonemia



Generalidades

El término de **lípido** agrupa numerosos compuestos de diferente estructura, cuya única característica común es que su carácter es francamente hidrofóbico. En la página 36 se muestra un resumen de los tipos de estructura más importantes de los lípidos.

Con excepción de los *isoprenoides* (arriba a la derecha), la estructura de casi todos los lípidos de importancia en el metabolismo humano se compone de un alcohol (*glicerol* o *esfingosina*) unido a *ácidos grasos* y otros componentes. Por eso, el metabolismo de los ácidos grasos es una parte fundamental del metabolismo de los lípidos.

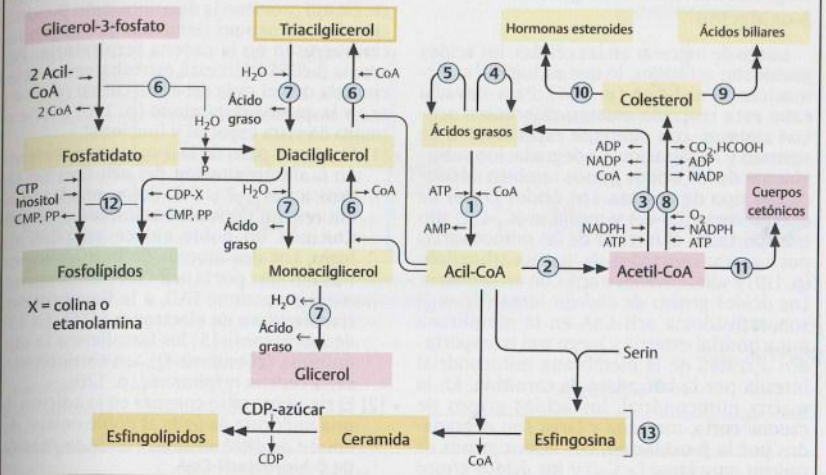
A. Metabolismo de los lípidos: generalidades

Debido al gran número de vías metabólicas dentro del metabolismo de los lípidos, algunas partes del esquema se encuentran simplificadas y no se muestran todos los cofactores involucrados. Mientras que la producción y la degradación de ácidos grasos son catalizadas por enzimas solubles, los lípidos más grandes son metabolizados por enzimas que se encuentran integradas a la membrana del retículo endoplasmático liso (REL).

Vías metabólicas

- Antes de que los ácidos grasos puedan ser degradados o incorporados a otros compuestos, deben unirse a la coenzima A para formar *derivados acil-CoA* reactivos (**activación de ácidos grasos**, 1).
- La degradación de ácidos grasos activados a través de la **β-oxidación** (2) se produce en la matriz mitocondrial y genera *acetil-CoA* y coenzimas reducidas (NADH y QH_2), que se emplean en la síntesis de ATP en la cadena respiratoria. La *lanzadera de carnitina* (no se muestra, p. 146) se encarga del transporte del acil-CoA hacia el interior de las mitocondrias.
- El acetil-CoA también es el sustrato de la **síntesis de ácidos grasos** (3), la cual, a diferencia de la degradación de ácidos grasos, ocurre en el citoplasma. El NADPH, que fundamentalmente proviene de la vía de las hexosas monofosfato, actúa como agente reductor. El acetil-CoA necesario se obtiene a partir de citrato, que es exportado desde la mitocondria (p. 118).
- A partir de la síntesis de ácidos grasos se produce el ácido graso C_{16} saturado *ácido palmítico*. Los ácidos grasos de cadena más larga se sintetizan en el retículo endoplasmático a través de la **elongación de ácidos grasos** (4) (información detallada en la p. 152).
- Dentro de ciertos límites, el metabolismo humano puede generar ácidos grasos insaturados a partir de saturados (**desaturación de ácidos grasos**, 5). Sin embargo, la introducción de enlaces dobles sólo es posible hasta la posición C9. El producto más importante de la desaturación es el *ácido oleico*.
- Las *grasas neutras* (triacilgliceroles) se sintetizan a partir de acil-CoA y glicerol-3-fosfato, a través de la transferencia sucesiva de residuos acilo (**lipogénesis**, 6). Un producto intermedio importante es el *fosfatidato*, que puede producir diacilglicerol por defosforilación o puede continuar la transformación a fosfolípidos (véase más adelante).
- En la degradación de los lípidos (**lipólisis**, 7) las *lipasas* liberan los tres residuos acilo como aniones de ácidos grasos.
- El *colesterol* es el precursor de todos los esteroides. Su síntesis implica varios pasos y transcurre en el hígado y en tejidos periféricos (**síntesis de colesterol**, 8).
- En términos cuantitativos los ácidos biliares, fuertemente anfipáticos, son los derivados del colesterol más importantes. Son sintetizados en el hígado (**síntesis de ácidos biliares**, 9) y su función es emulsionar grasas y otros lípidos en la vesícula y el intestino.
- La **síntesis de hormonas esteroideas** (10) es compleja. Es realizada por células especializadas en las glándulas hormonales.
- Los **cuerpos cetónicos** (11) son productos de la degradación de los ácidos grasos en el hígado. Especialmente durante el ayuno, son una fuente importante de energía para la musculatura, el SNC y otros órganos (p. 378).
- En la **síntesis de fosfolípidos** (12) se transfieren aminoalcoholes o inositol a fosfatidato y diacilglicerol. Los derivados de CDP activados sirven de precursores.
- La **sínestis de esfingolípidos** (13) ocurre en forma parecida, siendo la *ceramida* el precursor. A diferencia de los glicerolípidos, la mayoría de los esfingolípidos tienen un monosacárido y oligosacárido como componente polar, en lugar de un fosfato (p. 42).

A. Metabolismo de los lípidos: generalidades



	Nombre	p.	Sustratos → productos	Enzima limitante	Regulada por
1	Activación de AG (MME, MP)	151	ácido graso → acil-CoA	–	–
2	β-oxidación (MM)	147	acil-CoA → n acetil-CoA	Carnitina-aciltransferasa I	Relación NAD+/NADH Oferta de acil-CoA (p. 103) Lípidos de la dieta ↑
3	Síntesis de ácidos grasos (CP)	151	n acetil-CoA → acil-CoA	Citrato liasa Acetil-CoA carboxilasa Ácido graso sintasa	Ins ↑, cor ⊥ Ins ↑, citrato ↑ (p. 103) cor ⊥, AMPK ⊥, acil-CoA ⊥ Ins ↑, cor ⊥
4	Elongación de AG (REL)	153	AG → AG elongado	–	–
5	Desaturación de AG (REL)	153	AG saturado → AG insaturado	–	–
6	Lipogénesis (REL)	155	glicerol, acil-CoA → triacilglicerol	–	Hormonas, entre otras ins ↑, leptina ⊥, somatotropina ⊥
7	Lipólisis (MP, CP)	331	triacilglicerol → glicerol, ácidos grasos	Lipoproteinlipasa Lipasa hormonosensible	Ins ↑ (TA) AMPc ↑, ins ⊥
8	Síntesis de colestrol (CP, REL)	157	acetil-CoA → colesterol	HMG-CoA reductasa	Ins ↑, T_3 ↑, colesterol ⊥, AMPc ⊥, AMPK ⊥
9	Síntesis de ácidos biliares	321	colesterol → ácidos biliares	7α-hidroxilasa (p. 320)	Ácidos biliares ⊥
10	Síntesis de hormonas esteroideas (REL)	425	colesterol → hormonas	Colesterol éster hidrolasa, proteína StAR (p. 424)	Hormonas gonadotrópicas
11	Síntesis de cuerpos cetónicos	319	acetil-CoA → cuerpos cetónicos	–	–
12	Síntesis de fosfolípidos (REL)	155	diacilglicerol → fosfolípidos		
13	Síntesis de esfingolípidos	155	esfingosina → esfingolípidos		

AG: ácido graso, cor: cortisol, CP: citoplasma, ins: insulina, MM: matriz mitocondrial, MME: membrana mitocondrial externa, MP: membrana plasmática, REL: retículo endoplasmático liso, TA: tejido adiposo

Degradación de ácidos grasos: β-oxidación

Luego de ingresar en las células, los ácidos grasos son activados, lo que da lugar a la formación de **acil-CoA** (p. 144). Para llevar a cabo esta reacción existen diferentes *acil-CoA sintasas*, con diferente especificidad de sustrato y localización. La degradación subsiguiente de los ácidos grasos también depende del tipo de enzima. Los *ácidos grasos de cadena corta* (C_4-C_6) y *mediana* (C_8-C_{10}) son transportados al interior de las mitocondrias por un transportador de monocarboxilato (p. 119) y son activados a acil-CoA en la matriz. Los *ácidos grasos de cadena larga* (C_{12}-C_{18}) son activados a acil-CoA en la membrana mitocondrial externa y luego son transportados a través de la membrana mitocondrial interna por la **lanzadera de carnitina**. En la matriz mitocondrial, los ácidos grasos de cadena corta, mediana y larga son degradados por la **β-oxidación**. Los *ácidos grasos de cadena muy larga* (> C_{18}) y los *ácidos grasos ramificados*, en cambio, son transportados a los *peroxisomas* y degradados allí (p. 226).

A. Transporte de ácidos grasos de cadena larga

Para los ácidos grasos de cadena larga (C_{12}-C_{18}) existe un sistema de transporte específico en la membrana mitocondrial interna. En la membrana mitocondrial externa, la *carnitina aciltransferasa I* [1a] transfiere los grupos acilo a la **carnitina** para que ingresen a la matriz mitocondrial como **acil carnitina** a cambio de carnitina libre, a través del *antiportador acil carnitina/carnitina*. Una vez en la matriz, la isoenzima mitocondrial, la *carnitina aciltransferasa II* [1b], cataliza nuevamente la transferencia del residuo acilo a la CoA.

Esta **lanzadera de carnitina** es el *paso limitante* de la degradación mitocondrial de ácidos grasos. El **malonil-CoA** inhibe la carnitina aciltransferasa (p. 144) y así impide la entrada de ácidos grasos a la matriz. La formación de malonil-CoA por la *acetil-CoA carboxilasa* es regulada estrictamente en cada tejido.

B. Degradación de ácidos grasos: β-oxidación

La degradación de los ácidos grasos en la matriz mitocondrial se produce a través de una serie de reacciones oxidativas. Éstas forman un espiral de reacciones en la que los ácidos grasos activados son degradados a unidades C_2 en forma de ácido acético activado (**acetil-CoA**). En este proceso el grupo CH_2 del residuo acilo en la posición C-3 (átomo de carbono β) es oxidado a un grupo cetónico. De allí proviene la denominación **β-oxidación**. Las coenzimas reducidas que se producen ingresan en la cadena respiratoria. Por eso, la β-oxidación está estrechamente relacionada con el *ciclo del ácido cítrico* (p. 114 y ss.) y la *cadena respiratoria* (p. 120) desde el punto de vista espacial y funcional.

[1] El primer paso de la β-oxidación consiste en la *deshidratación* del **acil-CoA** en las posiciones C-2 y C-3. Como resultado se obtiene un derivado insaturado **Δ²-enoil-CoA** con un doble enlace en posición *trans*. Los dos átomos de hidrógeno son transferidos por la *acil-CoA deshidrogenasa*, que contiene FAD, a la **flavoproteína transferidora de electrones (ETF)**. La *ETF deshidrogenasa* [5] los transfiere a la ubiquinona (coenzima Q), un componente de la *cadena respiratoria* (p. 120).

[2] El siguiente paso consiste en la adición de una molécula de agua al doble enlace del enoil-CoA (*hidratación*) con la formación de **β-hidroxiacil-CoA**.

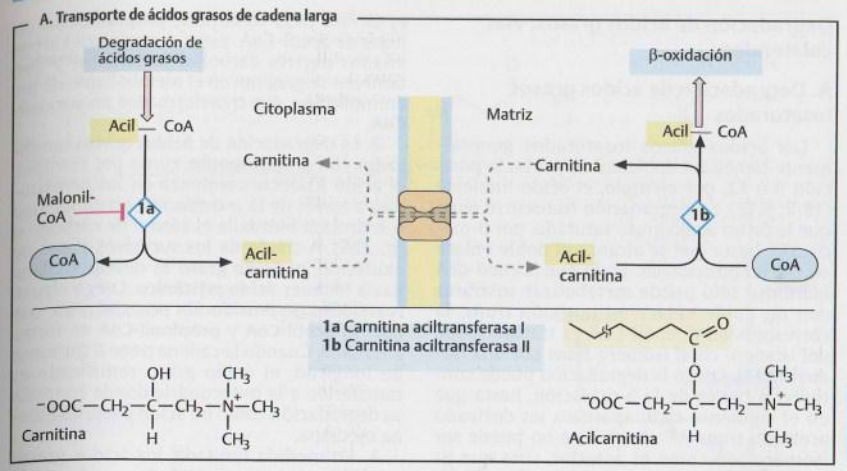
[3] En la siguiente reacción se oxida el grupo OH de la posición C-3 a un grupo carbonilo (*deshidrogenación*). Como consecuencia se genera **β-cetoacil-CoA** y los equivalentes de reducción son transferidos a **NAD^+**, que los lleva a la *cadena respiratoria*.

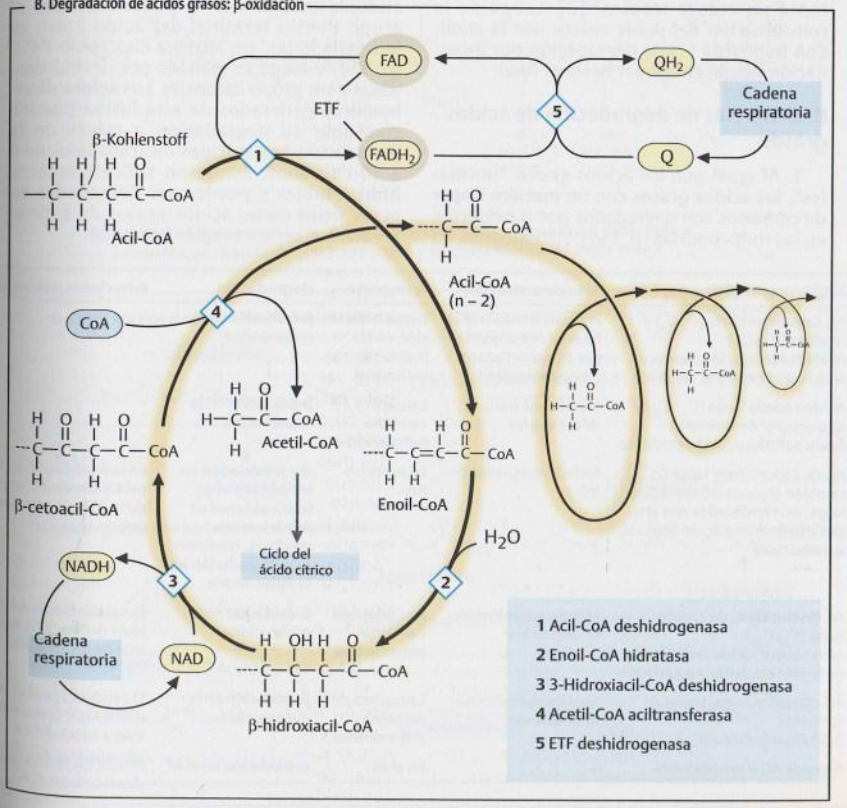
[4] Luego, la β-cetoacil-CoA es hidrolizada por una *aciltransferasa* y se forma **acetil-CoA** y un **acil-CoA acortado** en dos átomos de carbono ("escisión tioclástica").

La β-oxidación es catalizada por diferentes *isoenzimas* que están especializadas según la longitud de los ácidos grasos.

Para la degradación completa de los ácidos grasos de cadena larga el ciclo debe repetirse varias veces, por ejemplo, ocho veces para estearil-CoA (C18:0). Durante la degradación oxidativa completa una molécula de ácido palmítico libera aproximadamente 106 moléculas de ATP, lo que corresponde a una energía de 3300 $kJ \cdot mol^{-1}$. Este alto rendimiento energético convierte a las grasas en la forma ideal de almacenamiento de energía metabólica (p. 158). En el período entre dos comidas, la β-oxidación de ácidos grasos sirve como fuente de energía de muchos tejidos como la musculatura o los riñones. En el hígado, en cambio, sirve para la formación de cuerpos cetónicos. En el encéfalo y en los eritrocitos no se produce β-oxidación.

El regulador más importante de la β-oxidación es la relación NAD^+/NADH. Si la cadena respiratoria no consume NADH, el descenso del NAD^+ no sólo disminuye la actividad del ciclo del ácido cítrico, sino también la β-oxidación.





Degradación de ácidos grasos: vías colaterales

A. Degradación de ácidos grasos insaturados

Los ácidos grasos insaturados generalmente tienen un doble enlace *cis* en la posición 9 o 12, por ejemplo, el ácido linoleico (18:2; 9,12). Su degradación transcurre igual que la de un ácido graso saturado, por β-oxidación, hasta que se alcanza el doble enlace en C-9 en posición *cis*. Dado que la *enoil-CoA hidratasa* sólo puede metabolizar sustratos con un doble enlace en posición *trans*, la correspondiente enoil-CoA es transformada del isómero *cis* al isómero *trans* por una *isomerasa* [1]. Luego la degradación puede continuar a través de la β-oxidación, hasta que en el siguiente ciclo aparezca un derivado acortado *trans*-Δ^2, *cis*-Δ^4. Éste no puede ser isomerizado como el anterior, sino que es reducido en forma dependiente de NADPH hasta un enlace *trans*-Δ^3 [2]. Luego de la transposición del doble enlace por la *enoil-CoA isomerasa* [1], la degradación por β-oxidación puede continuar hasta el final.

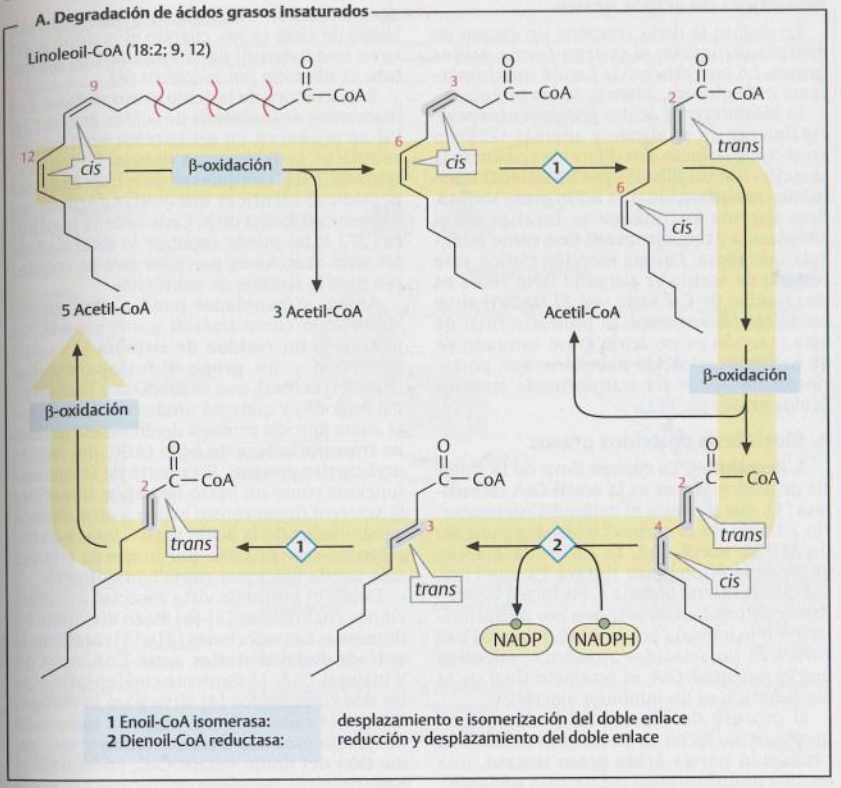
B. Otras vías de degradación de ácidos grasos

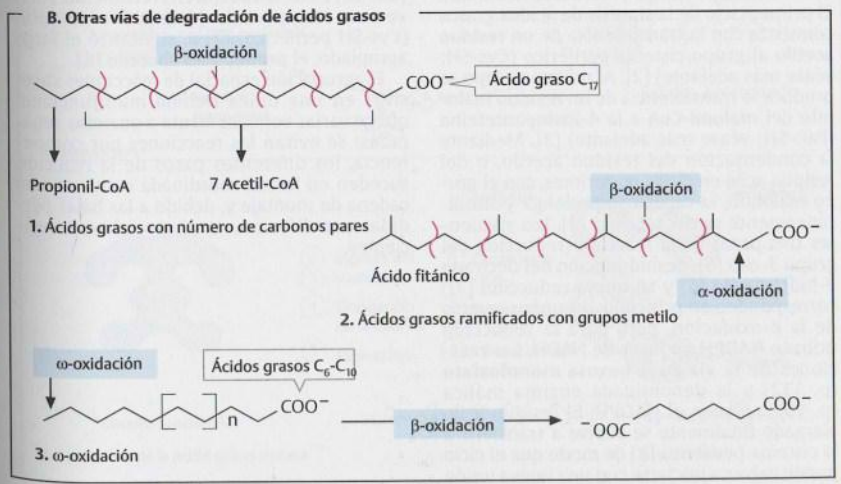
1. Al igual que los ácidos grasos "normales", **los ácidos grasos con un número impar de carbonos** son degradados por *β-oxidación* en las mitocondrias (p. 146). Sin embargo, en el último paso se obtiene **propionil-CoA** en lugar de acetil-CoA. Estos compuestos carboxilados de tres carbonos, activados, y que también se generan en el metabolismo de los aminoácidos, son transformados en **succinil-CoA**.

2. La degradación de **ácidos grasos ramificados con grupos metilo**, como por ejemplo, el ácido fitánico, comienza en los *peroxisomas* a través de la *α-oxidación*, en donde una α-hidrolasa hidroxila el átomo de carbono α (p. 226). A través de los sucesivos pasos de oxidación, el ácido graso es descarboxilado hasta obtener **ácido pristánico**. Luego siguen reacciones de *β-oxidación* peroxisómica, que liberan **acetil-CoA** y **propinoil-CoA** en forma alternada. Cuando la cadena tiene 8 carbonos de longitud, el ácido graso ramificado es transferido a la mitocondria donde continúa su degradación como un ácido graso de cadena mediana.

3. En medida limitada, los ácidos grasos también puede ser degradados en el **retículo endoplasmático** por **ω-oxidación**. Aquí el grupo metilo terminal del ácido graso es hidroxilado por un sistema citocromo P450 (p. 324) y luego es oxidado por deshidrogenasas a un grupo carboxilo. Los **ácidos dicarboxílicos** generados de esta forma pueden continuar su degradación a través de la β-oxidación hasta ácidos dicarboxílicos de 6 a 10 carbonos. Éstos son suficientemente hidrosolubles y pueden ser degradados en otros sitios como ácidos grasos de cadena mediana o ser excretados por orina.

Ácidos grasos (AG) ejemplos	**Sitio de activación**	**Transporte**	**Degradación**	**Reacciones adicionales**
AG de **cadena corta** (C_4-C_6) y **mediana** (C_8-C_{10}) Ácido butírico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido caprínico	Primero transporte al interior mitocondrial por transportadores monocarboxilato	Luego activación en la matriz mitocondrial	**β-oxidación** en la mitocondria	–
AG de **cadena larga** (C_{12}-C_{20}) y número par de carbonos Ácido palmítico, ácido esteárico	Membrana mitocondrial externa	Lanzadera de carnitina mitocondrial	**β-oxidación** en la mitocondria	–
AG de cadena **muy larga** (≥C_{20}), también algunos AG de cadena larga, AG **ramificados con grupos metilo** como ácido fitánico, **xenobióticos**	Membrana peroxisómica	En peroxisomas	**α** y **β-oxidación** en los peroxisomas hasta obtener un AG de cadena mediana, transporte y degradación en la mitocondria	En la β-oxidación en los peroxisomas, no se produce ATP, sino que se genera H_2O_2
AG **insaturados**, de cadena larga (C_{12}-C_{20}) Ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido araquidónico	Membrana mitocondrial externa	Lanzadera de carnitina mitocondrial	**β-oxidación** en la mitocondria	Desplazamiento de enlaces dobles (ED), reducción de los ED *trans*
AG con un número **impar** de carbonos Ácido margarínico (C_{17})	Membrana mitocondrial externa	Lanzadera de carnitina mitocondrial	**β-oxidación** en la mitocondria	El producto final es propionil-CoA; transformación a succinil-CoA
Algunos **AG y xenobióticos**	–	En el RE	**ω-oxidación** en el RE	Productos finales ácidos dicarboxílicos C_6-C_{10}





Biosíntesis de ácidos grasos

En cuanto la dieta contiene un exceso de energía utilizable, el cuerpo forma **ácidos grasos**. En este proceso la fuente más importante es la *glucosa*, además de las proteínas.

La biosíntesis de ácidos grasos ocurre principalmente en el *hígado* y además también en el *tejido adiposo*. Los diferentes pasos de la reacción son catalizados por un sistema enzimático multifuncional, la **ácido graso sintasa**. Este sistema enzimático se localiza en el citoplasma y requiere **acetil-CoA** como molécula iniciadora. En una reacción cíclica, este residuo de acetilo es alargado siete veces en una unidad de C-2 cada vez. El **NADPH** sirve como medio reductor. El producto final de esta reacción es un ácido graso saturado de 16 carbonos, el **ácido palmítico**, que posteriormente puede ser transformado en otros ácidos grasos (p. 152).

A. Biosíntesis de ácidos grasos

1. Reacciones. La *enzima clave* de la síntesis de ácidos grasos es la **acetil-CoA carboxilasa** [1], que produce el malonil-CoA necesario a través de la carboxilación dependiente de ATP de acetil-CoA. La carboxilasa actúa antes de la ácido graso sintasa. Es una enzima que contiene biotina y, en forma dependiente de *insulina*, es activada por desfosforilación e inactivada por la AMP-K (p. 124). El *citrato* es un activador alostérico, mientras que el *palmitoil-CoA*, el producto final de la vía sintética, es un inhibidor alostérico.

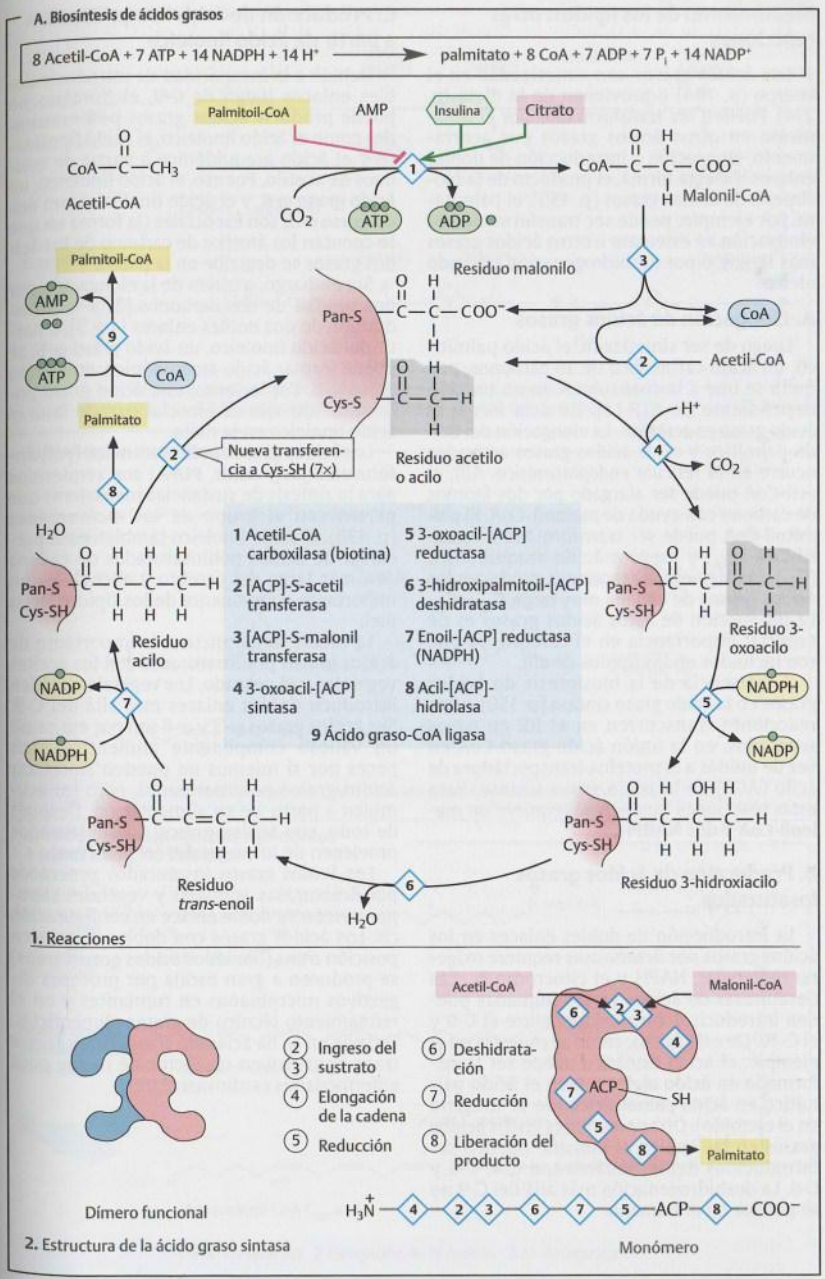
El proceso de síntesis de ácidos grasos propiamente dicho es un proceso cíclico y es catalizado por la **ácido graso sintasa**, una enzima multifuncional (véase más adelante). El primer ciclo de la síntesis de ácidos grasos comienza con la transferencia de un **residuo acetilo** al grupo cisteína periférico (Cys-SH; véase más adelante) [2]. Al mismo tiempo se produce la transferencia de un residuo malonilo del **malonil-CoA** a la 4-fosfopanteteína (Pan-SH; véase más adelante) [3]. Mediante la condensación del residuo acetilo, o del residuo acilo en ciclos posteriores, con el grupo malonilo, la cadena se prolonga y simultáneamente se decarboxila [4]. Los siguientes tres pasos de la reacción (reducción del grupo 3-oxo [5], deshidratación del derivado 3-hidroxiacilo [6] y su nueva reducción [7]) corresponden en principio al camino inverso de la β-oxidación, pero para la reducción utilizan **NADPH** en lugar de NADH. Las reacciones de la **vía de la hexosa monofosfato** (p. 132) y la denominada enzima málica (p. 116) proveen el NADPH. El residuo acilo alargado finalmente se vuelve a transferir a la cisteína periférica [2] de modo que el ciclo puede volver a iniciarse con una nueva unión de un residuo malonilo al grupo Pan-SH. Luego de siete ciclos, cuando el residuo acilo tiene una longitud de 16 carbonos, el **palmitato** es liberado por hidrólisis [8].

2. Estructura de la ácido graso sintasa. Las reacciones de la síntesis de ácidos grasos [2]-[8] se producen en un sistema enzimático compacto, la **ácido graso sintasa**. En los vertebrado está compuesta por dos cadenas peptídicas idénticas que juntas forman un dímero con forma de X. Cada cadena peptídica (272 kDa) puede catalizar la totalidad de las siete reacciones parciales que se requieren para la síntesis de palmitato.

Ambas subunidades pueden unir un residuo acilo como *tioéster* a dos grupos SH distintos: un **residuo de cisteína** (Cys-SH) periférico y un **grupo 4'-fosfopanteteína** (Pan-SH) central, que se asemeja a la coenzima A (p. 88) y que está unida covalentemente a una porción proteica denominada **proteína transportadora de acilo** (ACP, del inglés *acyl-carrier-protein*). Esta parte de la enzima funciona como un brazo largo que transfiere el sustrato de un centro activo a otro. Ambas subunidades de la ácido graso sintasa participan de este proceso, por lo que la enzima sólo puede funcionar como homodímero.

Desde el punto de vista espacial, las reacciones enzimáticas [2]-[8] están divididas en dominios. Las reacciones [2] y [3] catalizan la **entrada de los sustratos** acetil-CoA/acil-CoA y malonil-CoA; la siguiente condensación de los dos compuestos [4] sirve para la **elongación de la cadena**. Luego sigue la **reducción** del grupo oxo, una **deshidratación** y una **reducción** del doble enlace C=C. En el último paso del ciclo, la cadena en crecimiento vuelve a ser transportada a la posición de inicio (Cys-SH periférico) [2] o, si alcanzó el largo apropiado, el **producto es liberado** [8].

El agrupación espacial de reacciones sucesivas en una única *enzima multifuncional* ofrece varias ventajas frente a enzimas separadas: se evitan las reacciones por competencia, los diferentes pasos de la reacción suceden en forma coordinada como en una cadena de montaje y, debido a las bajas pérdidas por difusión, son especialmente eficientes.



Metabolismo de los lípidos: otras reacciones

Los ácidos grasos son sintetizados en el cuerpo (p. 144) o provienen de la dieta (p. 274). Pueden ser transformados por el organismo en otros ácidos grasos por acortamiento, elongación o introducción de dobles enlaces. De esta forma, el producto de la biosíntesis de ácidos grasos (p. 150), el palmitato, por ejemplo, puede ser transformado por elongación en estearato u otros ácidos grasos más largos, o por deshidrogenación en ácido oleico.

A. Elongación de ácidos grasos

Luego de ser sintetizado, el ácido palmítico, un ácido carboxílico de 16 carbonos, primero se une a la coenzima A en un proceso dependiente de ATP [1]. De esta forma el ácido graso es activado. La elongación del ácido palmítico y otros ácidos grasos activados ocurre en el *retículo endoplasmático*. Allí, el acil-CoA puede ser alargado por dos átomos de carbono con ayuda de malonil-CoA. El **palmitoil-CoA** puede ser transformado a **estearil-CoA** (C_{18}) y luego a ácido araquidónico (C_{20}). Las siguientes reacciones producen los **ácidos grasos de cadena muy larga C_{22} y C_{24}**. La producción de estos ácidos grasos es de especial importancia en el cerebro, ya que son incluidos en los lípidos de allí.

A diferencia de la biosíntesis de ácidos grasos en la ácido graso sintasa (p. 150), estas reacciones transcurren en el RE en pasos separados, en la unión ácido graso-CoA en vez de unidos a la proteína transportadora de acilo (ACP) de la ácido graso sintasa. Para estas reacciones también se requiere un **malonil-CoA** y dos **NADPH**.

B. Producción de ácidos grasos insaturados

La introducción de dobles enlaces en los ácidos grasos por *desaturasas* requiere oxígeno molecular, NAPH y el citocromo b_5. Las desaturasas de ácidos grasos humanas pueden introducir dobles enlaces entre el C-9 y el C-10. De esta forma, como se muestra en el ejemplo, el ácido esteárico puede ser transformado en **ácido oleico** o bien el ácido palmítico en **ácido palmitoleico** (no se muestra en el ejemplo). Otras posiciones en los ácidos grasos en las que en el humano pueden ser introducidos dobles enlaces son C-4, C-5 y C-6. La deshidrogenación más allá del C-9 no es posible en el humano.

C. Producción de ácido araquidónico a partir de ácido linoleico

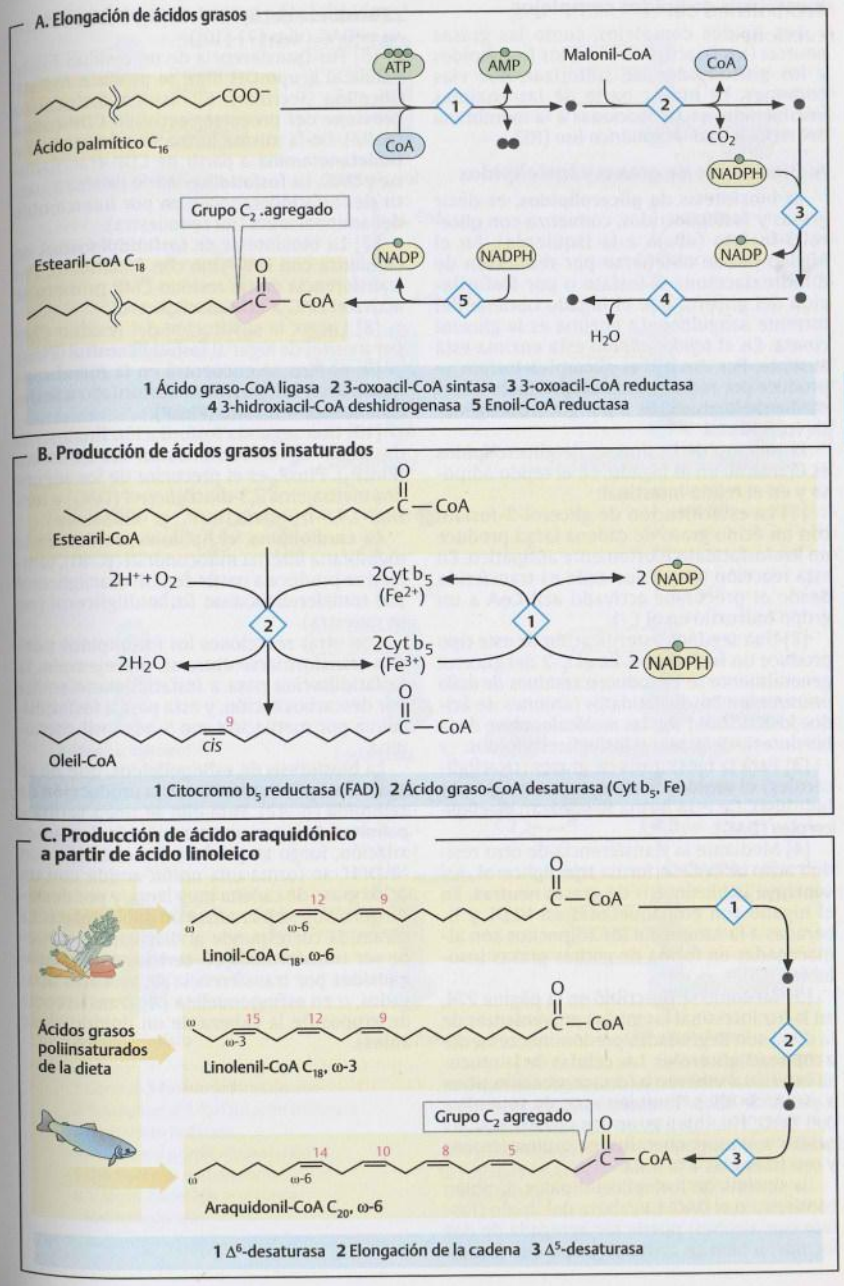
Debido a la incapacidad de introducir dobles enlaces luego de C-9, el humano no puede producir ácidos grasos **poliinsaturados** como el ácido linoleico, el ácido linolénico y el ácido araquidónico a partir de residuos de acetilo. Por eso, el ácido linoleico, un **ácido graso ω-6**, y el ácido linolénico, un **ácido graso ω-3**, son esenciales (la forma en que se cuentan los átomos de carbono de los ácidos grasos se describe en la p. 38).

Sin embargo, a través de la elongación por una unidad de dos carbonos [2] y la introducción de dos dobles enlaces [1 y 3], a partir del ácido linoleico, un ácido graso ω-6, se puede formar ácido araquidónico, otro ácido graso ω-6. Por lo tanto, este ácido graso poliinsaturado sólo es esencial cuando falta el ácido linoleico en la dieta.

Los ácidos grasos poliinsaturados (*polyunsaturated fatty acids*, **PUFA**) son requeridos para la síntesis de sustancias mensajeras que pertenecen al grupo de los **eicosanoides** (p. 438). El ácido linoleico también es el precursor de ácidos poliinsaturados de cadena aún más larga del cerebro y además es un importante componente de los lípidos de la piel.

La fuente alimenticia más importante de ácidos grasos poliinsaturados son los aceites vegetales y el pescado. Los vegetales pueden introducir dobles enlaces más allá del C-9. Sus ácidos grasos ω-3 y ω-6 son por esa causa un valioso componente alimenticio. Los peces por sí mismos no pueden sintetizar ácidos grasos poliinsaturados, pero los acumulan a partir de su alimentación. Después de todo, sus ácidos grasos poliinsaturados provienen de los vegetales (el plancton).

Los ácidos grasos insaturados generados por desaturasas animales y vegetales siempre poseen su doble enlace en configuración *cis*. Los ácidos grasos con dobles enlaces en posición *trans* (llamados **ácidos grasos trans**) se producen a gran escala por procesos digestivos microbianos en rumiantes y en el refinamiento técnico de grasas alimenticias. Todavía no se ha aclarado si los ácidos grasos trans constituyen un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares.



Biosíntesis de lípidos complejos

Los lípidos complejos, como las grasas neutras (los triacilgliceroles), los fosfolípidos y los glucolípidos, se sintetizan por vías comunes. La mayor parte de las enzimas involucradas están asociadas a la membrana del *retículo endoplasmático liso* (REL).

A. Biosíntesis de grasas y fosfolípidos

La biosíntesis de **glicerolípidos**, es decir grasas y fosfoglicéridos, comienza con **glicerol-3-fosfato** (abajo a la izquierda). En el *hígado* puede obtenerse por reducción de dihidroxiacetona-3-fosfato o por fosforilación del glicerol que el hígado obtiene del torrente sanguíneo. La enzima es la glicerol cinasa. En el *tejido adiposo* esta enzima está ausente. Por eso allí el glicerol-3-fosfato se produce por reducción de un producto intermedio de la glucólisis o por gliceroneogénesis (p. 330).

El proceso de la síntesis de glicerolípidos es el mismo en el hígado, en el tejido adiposo y en el tejido intestinal:

[1] La esterificación de glicerol-3-fosfato con un ácido graso de cadena larga produce un **lisofosfatidato** fuertemente anfipático. En esta reacción un residuo acilo es transferido desde el precursor activado **acil-CoA** a un grupo hidroxilo en el C-1.

[2] Una segunda esterificación de este tipo produce un **fosfatidato**. En el C-2 del glicerol generalmente se introducen *residuos de acilo insaturados*. Los fosfatidatos (aniones de ácidos fosfatídicos) son las *moléculas clave* de la biosíntesis de grasas y fosfoglicerolípidos.

[3] Para la biosíntesis de grasas (triacilgliceroles) el residuo fosfato es removido por hidrólisis. De esta forma se generan **diacilgliceroles (DAG)**.

[4] Mediante la transferencia de otro residuo acilo al DAG se forma **triacilglicerol**. Así concluye la biosíntesis de **grasas neutras**. En el hígado son empaquetadas en VLDL y liberadas a la sangre. En los adipocitos son almacenadas en forma de gotitas grasas insolubles.

[5] Tal como se describió en la página 274, en la luz intestinal las grasas provenientes de la dieta son degradadas predominantemente a **monoacilgliceroles**. Las células de la mucosa intestinal vuelven a formar grasas neutras a partir de ellos. También esta vía se realiza con **DAG**. Finalmente, en los enterocitos las **grasas** son empaquetadas en quilomicrones y son liberadas a la linfa.

La síntesis de fosfoglicerolípidos también comienza con DAG. La cabeza del lípido (fosfato con alcohol) puede ser agregada de dos formas: o bien se activa el grupo que formará la cabeza del lípido (vía [6]) o bien se activa el DAG (vías [7]-[10]).

[6] Por transferencia de un residuo fosfocolina al grupo OH libre se produce **fosfatidilcolina** (lecitina). El residuo fosfocolina proviene del precursor activado **CDP-colina** (p. 92). De la misma forma se produce **fosfatidiletanolamina** a partir de CDP-etanolamina y DAG. La **fosfatidilserina** se genera a partir de fosfatidiletanolamina por intercambio del aminoalcohol (no se muestra).

[7] La biosíntesis de **fosfatidilinositol** no comienza con DAG sino con fosfatidato. Por transferencia de un residuo CMP primero se activa el DAG a **CDP-diacilglicerol**.

[8] Luego, la sustitución del residuo CMP por inositol da lugar al **fosfatidilinositol** (PIns).

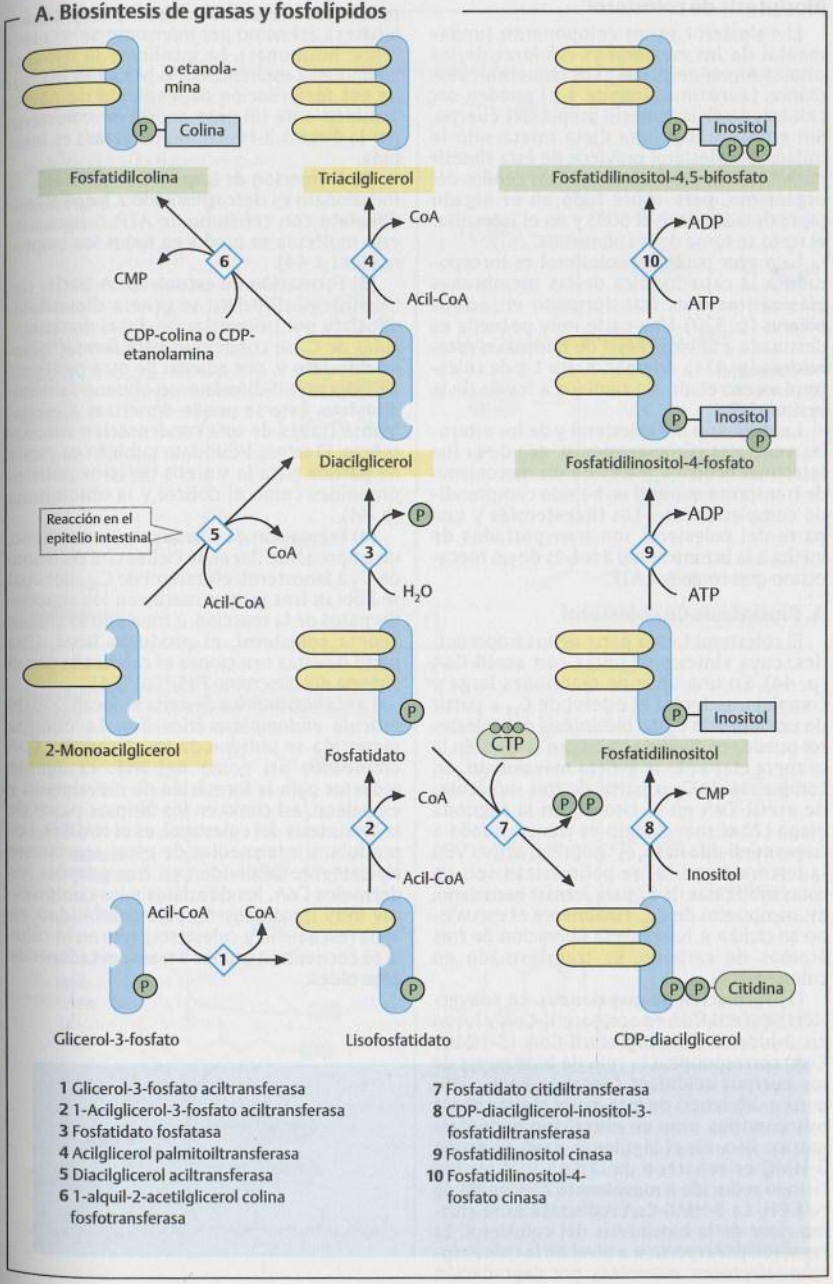
[9] El PIns se encuentra en la membrana plasmática. Allí puede ser fosforilado a **fosfatidilinositol-4-fosfato (PInsP)**.

[10] Una segunda fosforilación finalmente da lugar a **fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PInsP$_2$)**. PInsP$_2$ es el precursor de los segundos mensajeros *2,3-diacilglicerol* (DAG) e *inositol-1,4,5-trifosfato* (InsP$_3$; p. 406).

La **cardiolipina**, el lípido específico de la membrana interna mitocondrial (p. 40), también se produce a partir de CDP-diacilglicerol por transferencia a un fosfatidilglicerol (no se muestra).

Con otras reacciones los fosfolípidos pueden transformarse entre sí, por ejemplo, la fosfatidilserina pasa a fosfatidiletanolamina por descarboxilación, y ésta pasa a fosfatidilcolina por metilación con S-adenosil-metionina.

La **biosíntesis de esfingolípidos**, que no se muestra aquí, comienza con la producción de **ceramida** (p. 42). Para ello se unen **serina** y **palmitoil-CoA** por una reacción de descarboxilación, luego se produce la reducción con NADPH, se forma una unión amida con un ácido graso de cadena muy larga, y por deshidrogenación se introduce un doble enlace. La ceramida corresponde al diacilglicerol. Puede ser transformada en **cerebrósidos** y **gangliósidos** por transferencia de azúcares activados, o en **esfingomielina** por transferencia de grupos de la cabeza de un lípido (véase antes).



Biosíntesis de colesterol

El colesterol es un componente fundamental de las *membranas celulares* de las células animales (p. 208). Los requerimientos diarios (aproximadamente 1 g) pueden ser cubiertos por la síntesis propia del cuerpo. Sin embargo, con una dieta mixta sólo la mitad del colesterol proviene de esta *síntesis propia*, que se produce en muchas células del organismo, pero sobre todo en el hígado (aproximadamente el 50%) y en el intestino; el resto se toma de los *alimentos*.

La mayor parte del colesterol es incorporado a la capa lipídica de las **membranas plasmáticas** o es transformado en **ácidos biliares** (p. 320). Una parte muy pequeña es destinada a la biosíntesis de **hormonas esteroideas** (p. 424). Además, hasta 1 g de colesterol es excretado sin cambios a través de la ***vesícula biliar***.

La absorción del colesterol y de los esteroles vegetales (fitoesteroles, p. 46) de la luz intestinal ocurre a través de un mecanismo de transporte que aún no ha sido comprendido completamente. Los **fitoesteroles** y una parte del colesterol son transportados de vuelta a la luz intestinal a través de un mecanismo que consume ATP.

A. Biosíntesis de colesterol

El colesterol forma parte de los isoprenoides, cuya síntesis se inicia con **acetil-CoA** (p. 44). En una serie de reacciones larga y compleja, se forma el esterol de C_{27} a partir de unidades de C_2. La biosíntesis del colesterol puede ser dividida en cuatro etapas. En la primera etapa (**1**) se genera **mevalonato**, un compuesto de C_6, a partir de tres moléculas de acetil-CoA en el citosol. En la segunda etapa (**2**) el mevalonato es transformado a **isopentenil-difosfato**, el "isopreno activo". En la tercera etapa (**3**) se polimerizan seis de estas moléculas de C_5 para formar **escualeno**, un compuesto de C_{30}. Finalmente el escualeno se cicliza y, luego de la liberación de tres átomos de carbono, es transformado en colesterol (**4**).

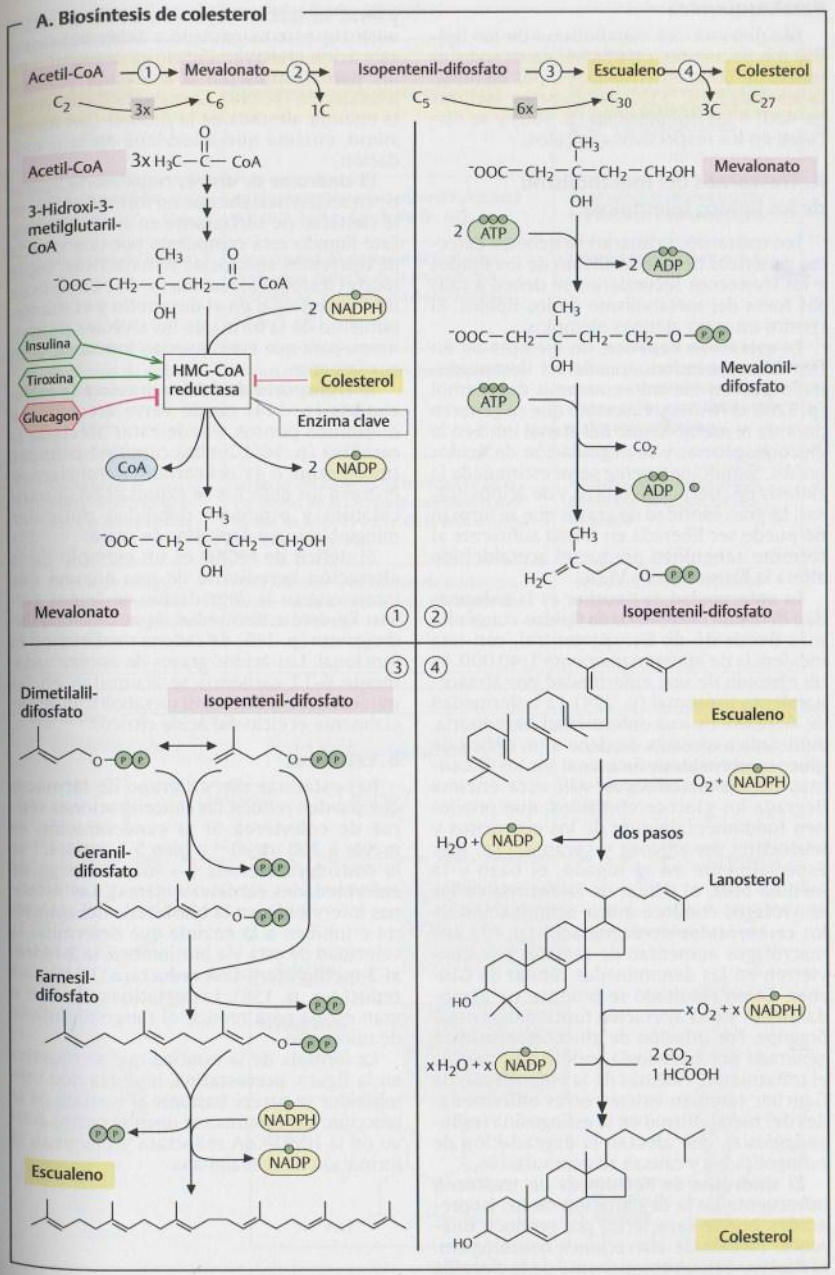
(1) Formación de mevalonato. La conversión de acetil-CoA en acetoacetil-CoA y luego en **3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA** (3-HMG-CoA) corresponde a la ruta de biosíntesis de los *cuerpos cetónicos* (detalles en p. 318) pero, a diferencia de ésta, no se realiza en las mitocondrias, sino en el retículo endoplasmático liso. En el siguiente paso, el grupo 3-HMG es separado de la CoA y al mismo tiempo reducido a **mevalonato** con ayuda de NADPH. La **3-HMG-CoA reductasa** es la *enzima clave* de la biosíntesis del colesterol. Es regulada por *represión* a nivel de la transcripción (efectores: esteroles), por degradación proteolítica (efectores: colesterol y ácidos biliares), así como por *interconversión* (efectores: hormonas). La insulina y la tiroxina estimulan a esta enzima, el glucagon la inhibe por fosforilación dependiente de AMPc. También ante un gran aporte de colesterol por la dieta la 3-HMG-CoA reductasa es inhibida.

(2) Formación de isopentenil-difosfato. El mevalonato es descarboxilado a **isopentenil-difosfato** con consumo de ATP. A partir de esta molécula se producen todos los isoprenoides (p. 44).

(3) Formación de escualeno. A partir del isopentenil-difosfato se genera **dimetilalil-difosfato** por isomerización. Estas dos moléculas de C_5 se condensan para formar **geranil-difosfato** y, por adición de otra molécula de isopentenil-difosfato, se obtiene **farnesil-difosfato**. Éste se puede dimerizar a **escualeno** a través de una *condensación cabeza-cabeza*. El farnesil-difosfato también es punto de partida para la síntesis de otros poliisoprenoides como el dolicol y la ubiquinona (p. 44).

(4) Formación de colesterol. El escualeno, un isoprenoide lineal, se cicliza con consumo de O_2 a **lanosterol**, en esterol de C_{30}, del cual se liberan tres grupos metilo en los siguientes pasos de la reacción, a través de lo cual se genera **colesterol**, el producto final. Una parte de estas reacciones es catalizada por el *sistema del citocromo P450* (p. 324).

La vía biosintética descrita se localiza en el *retículo endoplasmático liso*. La energía requerida se obtiene de los derivados CoA empleados así como del ATP. El agente reductor para la formación de mevalonato y escualeno, así como en los últimos pasos de la biosíntesis del colesterol, es el **NADPH**. Los productos intermedios de estas reacciones típicamente se dividen en tres grupos: los derivados CoA, los difosfatos y los compuestos muy lipofílicos de baja solubilidad en agua (escualeno y colesterol), que en la célula se encuentran unidos a **transportadores de esteroides**.



Patobioquímica

Los defectos del metabolismo de los lípidos son frecuentes. En muchos casos son síntomas de otras enfermedades, por ejemplo, la *obesidad* (p. 332), la *diabetes mellitus* (p. 430) o las *dislipidemias* (p. 300) y se discuten en los respectivos capítulos.

A. Trastornos del metabolismo de los lípidos (ejemplos)

Los trastornos primarios se deben a defectos genéticos del metabolismo de los lípidos y los trastornos secundarios se deben a causas fuera del metabolismo de los lípidos. El cuadro muestra algunos ejemplos.

La **esteatosis hepática**, un ejemplo de un trastorno secundario, puede ser desencadenada por un elevado consumo de alcohol (p. 326). El NADH y el acetato que se generan durante el **metabolismo del etanol** inhiben la gluconeogénesis y la degradación de ácidos grasos. Simultáneamente se ve estimulada la síntesis de cuerpos cetónicos y de ácidos grasos. La gran cantidad de grasas que se forman no puede ser liberada en forma suficiente al torrente sanguíneo porque el acetaldehído altera la formación de VLDL.

La **enfermedad de Gaucher** es la **enfermedad de almacenamiento de lípidos** congénita más frecuente de Europa central, con una incidencia de aproximadamente 1:40.000. Es un ejemplo de una enfermedad por almacenamiento lisosomal (p. 224). La enfermedad de Gaucher es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva. Se debe a un déficit de **glucocerebrosidasa** funcional en los lisosomas de los macrófagos. Allí esta enzima degrada los glucocerebrósidos, que provienen fundamentalmente de los eritrocitos y leucocitos, en glucosa y ceramida (p. 42). Especialmente en el hígado, el bazo y la médula ósea, el déficit de la enzima en los macrófagos conduce a una acumulación de los **cerebrósidos** no degradados (p. 42). Los macrófagos aumentan de tamaño y se convierten en las denominadas **células de Gaucher**. Como resultado se produce un agrandamiento y una alteración funcional de estos órganos. Por infusión de glucocerebrosidasa generada por tecnología genética es posible el tratamiento. Además de la enfermedad de Gaucher también existen otras enfermedades del metabolismo de la esfingosina (*esfingolipidosis*), que afectan la degradación de esfingolípidos y causan su acumulación.

El **síndrome de Refsum** es un trastorno infrecuente de la degradación de los isoprenoides, que se caracteriza por producir diferentes formas de alteraciones neurológicas. El **fitol** (p. 44), un componente de la clorofila y otras sustancias vegetales, en los animales normalmente es oxidado a **ácido fitánico** y este ácido graso ramificado es degradado en los **peroxisomas** por **α-oxidación** y luego β-oxidación (p. 148). La mayoría de las veces la enzima alterada es la *fitanoil-CoA hidroxilasa*, enzima que interviene en la α-oxidación.

El **síndrome de distrés respiratorio** aparece en recién nacidos que no forman suficiente cantidad de **surfactante** en sus pulmones. Este líquido está compuesto por una mezcla de diferentes sustancias tensioactivas, sobre todo el fosfolípido **lecitina** (p. 40). Cumple un rol fundamental en el desarrollo y el mantenimiento de la forma de los alvéolos pulmonares, para que éstos puedan funcionar adecuadamente.

El **transporte de ácidos grasos a la mitocondria** (p. 144) puede verse afectado en diferentes puntos. Puede estar afectada la **carnitina** (p. 146), ambas *carnitina-palmitoil transferasas* o la *acilcarnitina translocasa*. Primero los defectos se expresan en la musculatura y producen debilidad muscular, mioglobinuria y depósitos de grasa.

El **déficit de MCAD** es un ejemplo de la alteración hereditaria de una enzima que interviene en la degradación de ácidos grasos. En esta enfermedad, la *acil-CoA deshidrogenasa* (p. 146) de cadena mediana no es funcional. Los ácidos grasos de aproximadamente 6-12 carbonos se acumulan en las mitocondrias y alteran el metabolismo, especialmente el ciclo del ácido cítrico.

B. Estatinas

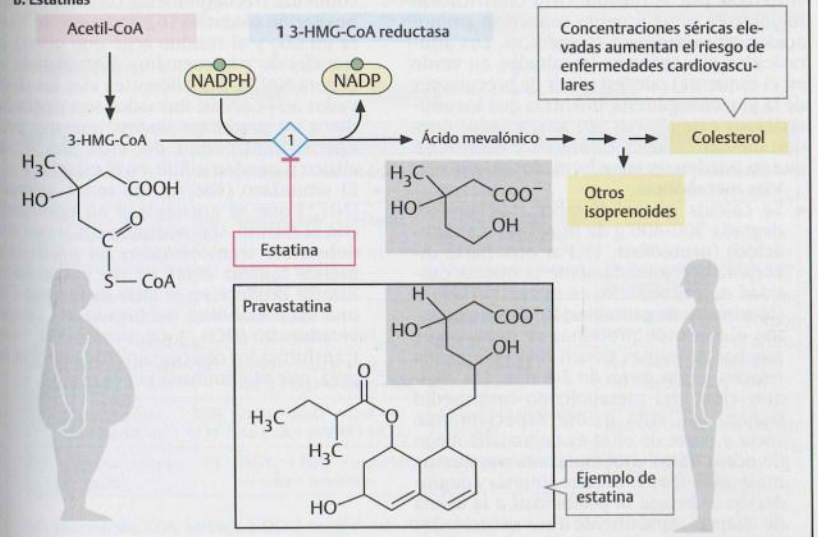
Las estatinas son un grupo de fármacos que pueden reducir las concentraciones séricas de colesterol. Si la concentración es mayor a 200 mg·dL^{-1} o bien 5,2 mmol·L^{-1} se la considera elevada (→ mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares). Las estatinas intervienen en la biosíntesis del colesterol e inhiben a la enzima que determina la velocidad de esta vía biosintética, la **3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa** (HMG-CoA reductasa, p. 156). Las estatinas se usan a gran escala para reducir el riesgo de infarto de miocardio.

La fórmula de la estatina que se muestra en la figura, **pravastatina**, muestra que este inhibidor se parece bastante al sustrato de la reacción. Las estatinas se unen al centro activo de la HMG-CoA reductasa y bloquean la formación de mevalonato.

A. Trastornos del metabolismo de los lípidos (ejemplos)

Defectos	Causa	Resultado
Hígado graso	Consumo excesivo de etanol (p. 326)	Inhibición de la degradación de ácidos grasos por falta de NAD^+ y acumulación de NADH
Enfermedad de Gaucher	La glucocerebrosidasa macrofágica está ausente o no es funcional (p. 42)	Acumulación de glucocerebrósidos en los macrófagos
Síndrome de Refsum	Incapacidad de degradar el fitol y sus derivados. Defecto de la fitanoil-CoA hidroxilasa (primer paso de la α-oxidación; p. 148)	Diferentes neuropatías
Síndrome de distrés respiratorio	Incapacidad de los pulmones de producir surfactante (p. 40)	La falta de surfactante (entre otros, de lecitina) lleva a una disnea grave, especialmente en los recién nacidos.
Defecto en el transporte de ácidos grasos a la mitocondria	Defecto del sistema de transporte de la carnitina, de la carnitina-palmitoil transferasa I o II (CPT I o II) o de la acilcarnitina translocasa (p. 144)	Hipoglucemia, hipocetosis, depósitos de grasa, cardiomiopatía
Déficit de MCDA (*medium chain acil-CoA dehydrogenase deficiency*)	Alteración de la oxidación de ácidos grasos de cadena mediana de alrededor de 6-12 carbonos (p. 148)	Hipoglucemia por limitada producción de energía a partir de ácidos grasos, letargo y coma

B. Estatinas



Generalidades

Las proteínas son el grupo cuantitativamente más importante de macromoléculas corporales. Una persona de 70 kg contiene aproximadamente 10 kg de proteína, la mayor parte en la musculatura. En comparación, la cantidad de otros compuestos nitrogenados es mucho menor.

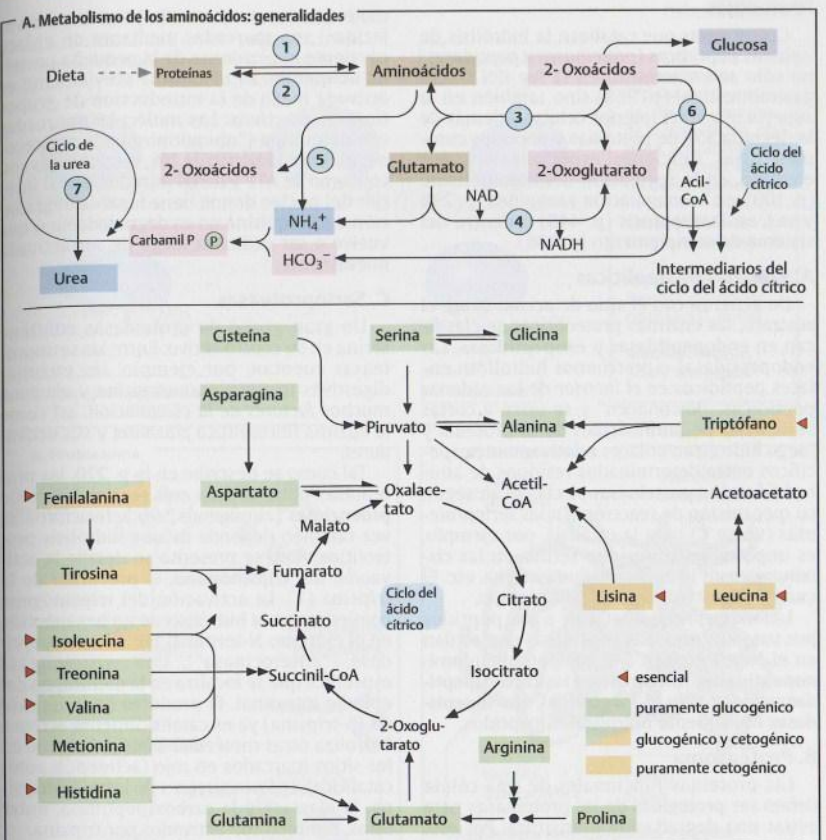
El metabolismo de las proteínas abarca dos grandes áreas: 1. la producción y la degradación de las *proteínas* mismas y 2. la síntesis y la degradación de sus componentes básicos, los *aminoácidos proteinogénicos* (p. 50). La síntesis de proteínas por transcripción en el ribosoma y su posterior maduración en el RE son procesos complejos que son tratados por la biología celular y molecular (ps. 220 y ss. y 248 y ss.). En cambio la síntesis y la degradación de los aminoácidos forman parte del metabolismo intermedio normal, y están estrechamente relacionadas con el ciclo del ácido cítrico.

A. Metabolismo de los aminoácidos: generalidades

A pesar de la gran cantidad de aminoácidos bioquímicamente importantes, las rutas metabólicas catabólicas y anabólicas de los aminoácidos muestran una serie de características en común que serán tratadas en las siguientes páginas. Nos concentraremos en los *aminoácidos no esenciales*, es decir, en aquellos aminoácidos que el humano puede sintetizar por sí mismo. Otra clasificación importante es de acuerdo con si son aminoácidos *glucogénicos* o *cetogénicos*. Los aminoácidos glucogénicos (resaltados en verde en el esquema) pueden servir de precursores de la gluconeogénesis, mientras que los aminoácidos cetogénicos (en anaranjado) pueden formar cuerpos cetónicos o acetil-CoA que no pueden ser transformados en glucosa.

Vías metabólicas.

- Se calcula que el hombre diariamente degrada 300-400 g de proteínas a aminoácidos (**proteólisis**, 1). Por otra parte incorpora aproximadamente la misma cantidad de aminoácidos en nuevas proteínas (**biosíntesis de proteínas**, 2). El metabolismo elevado de proteínas se debe a que muchas proteínas tienen una *vida media* relativamente *corta*, de 2-8 días. Las *enzimas clave* del metabolismo intermedio tienen una vida media especialmente corta y parte de ellas es degradada luego de pocas horas y reemplazada por nuevas moléculas. Esta constante síntesis y degradación le brinda la posibilidad a la célula de adaptar rápidamente a sus necesidades la cantidad y así la actividad de enzimas importantes. Por el contrario, las proteínas estructurales como las histonas o la hemoglobina tienen una vida media particularmente larga. La *proteólisis intracelular* ocurre en parte en los lisosomas (p. 224). Además, en el citoplasma se encuentran los denominados proteasomas, que degradan a las proteínas incorrectamente plegadas o envejecidas (p. 162).
- La degradación de la mayoría de los aminoácidos comienza con una **transaminación** (3), en la que el grupo α-amino del aminoácido es transferido al *2-oxoglutarato*, que de esta forma se convierte en *glutamato*, mientras que el aminoácido se transforma en otro 2-oxoácido que continúa siendo degradado. En forma inversa, el último paso de la ruta biosintética de muchos aminoácidos consiste en una transaminación. En este caso se transfiere un grupo amino del glutamato al correspondiente 2-oxoácido.
- La **desaminación oxidativa** (4) sirve para liberar iones amonio (NH_4^+) del glutamato y para regenerar el 2-oxoglutarato. Este paso se realiza principalmente en el hígado y es una importante reacción de entrada al ciclo de la urea.
- Además de la desaminación oxidativa existen **otras desaminaciones** (5), que también producen NH_4^+ y un 2-oxoácido, por ejemplo, piruvato.
- La degradación de los 2-oxoácidos generados por transaminación o desaminación comienza frecuentemente con una **descarboxilación oxidativa** (6), en la que se libera un CO_2 y el residuo acilo que queda es transferido a la coenzima A, y además se genera NADH. Por diferentes vías los derivados acil-CoA así formados son degradados a los productos finales, que son productos intermedios del ciclo del ácido cítrico o pueden influir en el mismo.
- El amoníaco (NH_3) y los iones amonio (NH_4^+) que se encuentran en equilibrio con el mismo, son neurotóxicos y por eso deben ser transformados en productos menos tóxicos antes de ser excretados. Esto se produce en el **ciclo de la urea** (7), una vía metabólica del hígado, en la que bicarbonato (HCO_3^-) y dos iones NH_4^+ son transformados con consumo de energía en urea, que es eliminada por la orina.



Nro.	Nombre	P.	sustratos → productos	Catalizado por	Comentarios
1	Proteólisis	163, 269	proteína → aminoácido	Proteinasas Peptidasas	Intracelular y extracelular
2	Biosíntesis de proteínas (traducción)	249, 251	aminoácido → proteína	Aminoacil-RNAt sintetasas, ribosoma	–
3	Transaminación	167	AA(1) + OA(2) → OA(1) + AA(2)	Muchas aminotransferasas	Participa en la síntesis y en la degradación
4	Desaminación oxidativa	167	Glu + NAD^+ → 2-OG + NADH + NH_4^+	Glutamato deshidrogenasa	ATP⊥, GTP⊥ ADP↑, leucina↑
5	Otras desaminaciones	167	AA + H_2O → OA + NH_4^+ AA(1) + H_2O → AA(2) + NH_4^+	Desaminasas	Por eliminación (Ser, Thr) Por hidrólsis (Gln, Asn)
6	Descarboxilación oxidativa	169, 171	2-OA + NAD^+ + CoA → Ac-CoA + NADH + HCO_3^-	Cetoácido deshidrogenasas	En la degradación de Ala, Thr, Met, Val, Leu, Ile, Asp, Glu, Lys
7	Ciclo de la urea (hígado)	173	HCO_3^- + NH_4^+ + aspartato → urea + fumarato	Varias enzimas	Arg↑, *N*-acetil-glu↑ COR↑, glucagon↑

AA: aminoácido, COR: cortisol, 2-OG: 2-oxoglutarato, OA: 2-oxoácido

Proteólisis

Las enzimas que catalizan la hidrólisis de uniones peptídicas (*proteinasas* y *peptidasas*) no sólo se encuentran en la luz del tracto gastrointestinal (p. 268) sino también en la superficie y en el interior celular. Además de la degradación de proteínas y péptidos cumplen otras funciones especializadas, por ejemplo, en la regulación del metabolismo (p. 100), en la coagulación sanguínea (p. 294 y ss.), en la apoptosis (p. 448) o dentro del sistema de complemento (p. 308).

A. Enzimas proteolíticas

De acuerdo con el sitio de acción sobre el sustrato, las enzimas proteolíticas se clasifican en **endopeptidasas** y **exopeptidasas**. Las endopeptidasas o *proteinasas* hidrolizan enlaces peptídicos *en el interior* de las cadenas peptídicas. "Reconocen" y se unen a cortas secuencias de aminoácidos de la proteína y luego hidrolizan enlaces relativamente específicos entre determinados residuos de aminoácidos. Las **proteinasas** se clasifican según su mecanismo de reacción. En las *serinproteasas* (véase **C**) para la catálisis, por ejemplo, es importante un residuo serina, en las *cisteinproteasas* lo es un residuo cisteína, etc. El cuadro muestra ejemplos de cada tipo.

Las *exopeptidasas* atacan a los péptidos por sus extremos. Las peptidasas que actúan en el *N*-terminal (p. 56) se denominan **aminopeptidasas**, mientras que las **carboxipeptidasas** reconocen el *C*-terminal. Las **dipeptidasas** únicamente hidrolizan dipéptidos.

B. Proteasoma

Las proteínas funcionales de una célula deben ser protegidas de las proteinasas para evitar una degradación prematura. Por eso, una parte de estas enzimas proteolíticas intracelulares se encuentra encerrada en los lisosomas (p. 224). Las proteinasas que son activas allí también se denominan **catepsinas**.

Un segundo sistema para la degradación de proteínas, que es finamente regulado, se localiza en el citoplasma. Está compuesto por grandes complejos proteicos ($2 \cdot 10^6$ Da), los **proteasomas**. Los proteasomas contienen un núcleo tubular que está compuesto por 28 subunidades y que tiene un coeficiente de sedimentación (p. 248) de 20S. La actividad proteolítica (representada aquí como una tijera) se localiza en el interior del complejo tubular 20S y de esta forma se encuentra protegida. Los sitios de entrada a la estructura tubular están ocluidos por partículas 19S que controlan la entrada al núcleo.

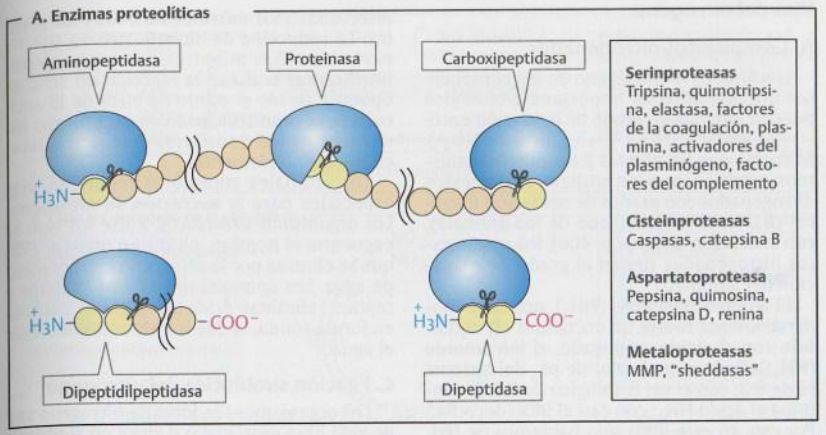
Las proteínas que están destinadas a ser degradadas en el proteasoma (por ejemplo, moléculas incorrectamente plegadas o envejecidas) son marcadas mediante un enlace covalente con cadenas de la pequeña proteína **ubiquitina**. La ubiquitina previamente es activada luego de la introducción de grupos tioéster reactivos. Las moléculas marcadas con ubiquitina ("ubiquitinizadas") son reconocidas por la partícula 19S, desdobladas con consumo de ATP y luego introducidas al interior del núcleo donde tiene lugar la degradación. La ubiquitina no es degradada sino que vuelve a ser utilizada luego de ser activada nuevamente.

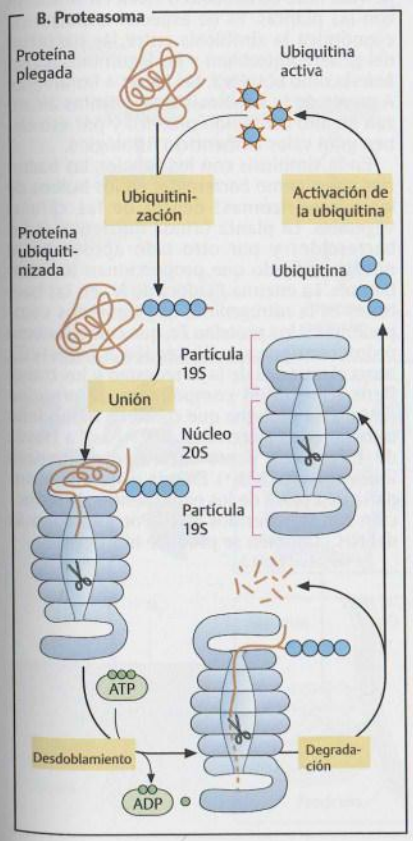
C. Serinproteasas

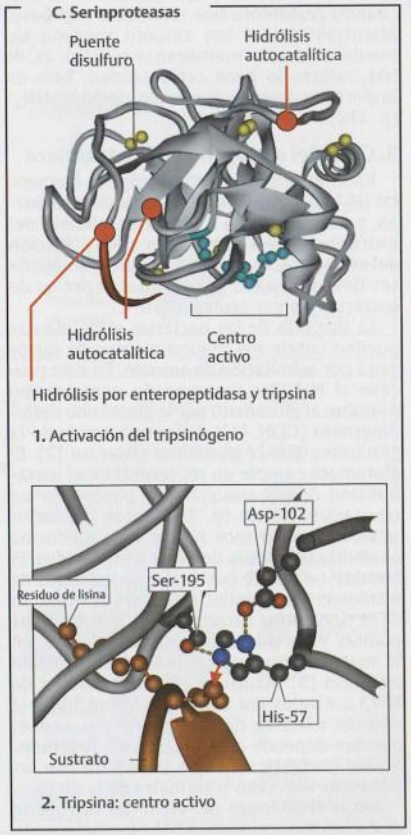
Un gran grupo de proteinasas contiene serina en su centro activo. Entre las serinproteasas cuentan, por ejemplo, las enzimas digestivas *tripsina*, *quimotripsina* y *elastasa*, muchos *factores de la coagulación*, así como la enzima fibrinolítica *plasmina* y sus *activadores*.

Tal como se describe en la p. 270, las proteinasas pancreáticas son secretadas como **proenzimas** (zimógenos). Su activación a su vez también depende de una hidrólisis proteolítica. Aquí se presenta en detalle la activación del **tripsinógeno**, el precursor de la tripsina (**1**). La activación del tripsinógeno comienza con la hidrólisis de un hexapéptido en el extremo *N*-terminal por la *enteropeptidasa* ("enterocinasa"), una serinproteasa específica que se localiza en la membrana del epitelio intestinal. El producto de la hidrólisis (β-tripsina) ya es catalíticamente activo e hidroliza otras moléculas de tripsinógeno en los sitios marcados en rojo (activación autocatalítica). Los precursores de la quimotripsina, la elastasa y la carboxipeptidasa, entre otras, también son activados por tripsina.

El centro activo de la tripsina está representado en la Figura **2**. Un residuo de serina de la enzima (Ser-195), con ayuda de un residuo de histidina y uno de aspartato (His-57, Asp-102), produce un ataque nucleofílico del enlace que debe ser degradado (flecha roja). El sitio de clivaje en el péptido sustrato se encuentra en el extremo *C*-terminal de un residuo de lisina, cuya cadena lateral se fija a un "bolsillo" especial de la enzima (izquierda) durante la catálisis.







Vías del nitrógeno

A. Compuestos nitrogenados

Los átomos de nitrógeno en los compuestos nitrogenados de importancia biológica pueden adoptar un grado de oxidación entre −3 (amoníaco, NH_3) y +5 (nitrato, NO_3^-). Mientras que las plantas y los microorganismos también pueden utilizar compuestos nitrogenados con grados de oxidación mayores (**B**), en el metabolismo de los animales, con excepción del NO (p. 408), los compuestos nitrogenados tienen el grado de oxidación del amoníaco.

El **amoníaco** gaseoso (NH_3), una base moderadamente fuerte, se encuentra en equilibrio con su ácido conjugado, el **ion amonio** (NH_4^+). Dado que el valor de pk_a del sistema es de 9,2, con el pH fisiológico de 7,4, predomina el ácido NH_4^+ con casi el 98% (derecha). Por eso, en este libro sólo hablamos de NH_3 cuando realmente nos referimos a la base. Mientras que el ion amonio cargado no puede atravesar membranas biológicas, el NH_3 neutro lo hace con facilidad. Esto es importante para la excreción de NH_3/ NH_4^+ (p. 338).

B. Ciclo del nitrógeno en la naturaleza

En la atmósfera existe nitrógeno elemental (N_2) en cantidades ilimitadas. Sin embargo, para que pueda ingresar en el ciclo del nitrógeno debe ser reducido a NH_3 (**fijación del nitrógeno**, 4), un proceso que sólo puede ser llevado a cabo por algunas especies de bacterias y algas azules (véase **C**).

La mayoría de las bacterias y las plantas pueden cubrir sus requerimientos de nitrógeno por **asimilación de amonio**. En este proceso el NH_4^+ es incorporado como grupo α-amino al glutamato por la *glutamato deshidrogenasa* (GDH, [1]) o al grupo amida de la glutamina por la *glutamina sintetasa* [2]. El glutamato cumple un rol central en el metabolismo de los aminoácidos porque en las transaminaciones (p. 166) sirve de dador universal de grupos NH_2 y de esta forma posibilita la síntesis de otros aminoácidos. El hombre no puede cubrir sus necesidades de nitrógeno por asimilación de NH_4^+ porque su GDH tiene otras características que la de las plantas y los microorganismos. Además, en la matriz mitocondrial la *carbamil-fosfato sintetasa* [5] mantiene la concentración de NH_4^+ a niveles tan bajos que imposibilita la síntesis efectiva de glutamato. Por eso, el hombre depende completamente de aminoácidos prefabricados que incorpora con las proteínas vegetales y animales de la dieta.

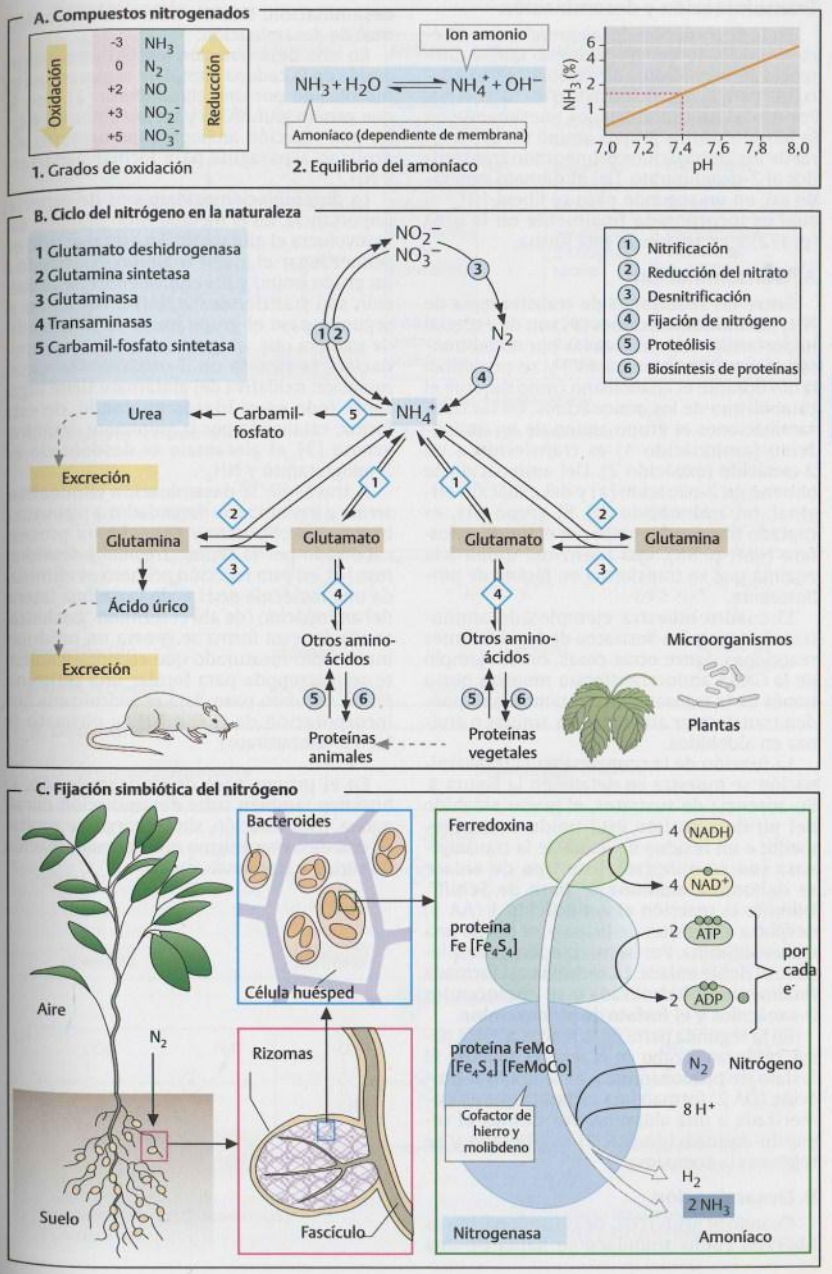
Otras reacciones del ciclo del nitrógeno que generan o consumen NH_4^+ también están reservadas a los microorganismos y las plantas. La **reducción de nitratos** genera NH_4^+ a partir de NO_3^-, mientras que las bacterias **nitrificantes** realizan la reacción en sentido opuesto. Desde el punto de vista de la agricultura la **desnitrificación** es un proceso indeseado ya que transforma el nitrato valioso en nitrógeno elemental.

Los animales superiores requieren vías especiales para la **excreción de nitrógeno**. Los *organismos ureotélicos*, entre los que se encuentra el hombre, producen *urea* (p. 172) que se elimina por la orina, con gran pérdida de agua. Los *animales uricotélicos* (pájaros y reptiles) eliminan *ácido úrico*, que se expulsa en forma sólida, lo que les permite conservar el agua.

C. Fijación simbiótica del nitrógeno

Los organismos fijadores de nitrógeno son de vida libre en el suelo o viven en **simbiosis** con las plantas. Es de especial importancia económica la simbiosis entre las bacterias del género *Rhizobium* y las leguminosas (*Fabales*) como el trébol, las habas o las arvejas. A través de la simbiosis estas plantas alcanzan un alto contenido proteico y por eso tienen gran valor alimenticio fisiológico.

En la simbiosis con los *Fabales*, las bacterias viven como *bacteroides* en los **bulbos de las raíces** (**rizomas**) dentro de las células vegetales. La planta brinda nutrientes a los bacteroides y por otro lado aprovecha el nitrógeno fijado que proporcionan los simbiontes. La enzima fijadora de N_2 en las bacterias es la *nitrogenasa*, que tiene dos componentes: Una *proteína Fe*, que como sistema redox contiene un clúster $[Fe_4S_4]$ (p. 120), toma electrones de la *ferredoxina* y los transfiere al segundo componente, la *proteína FeMo*. Esta proteína que contiene molibdeno transfiere los electrones al N_2 y así, a través de diferentes pasos intermedios, genera iones amonio (NH_4^+). En una reacción secundaria una parte de los equivalentes de reducción son transferidos a H^+. Por eso, además del NH_3, también se produce hidrógeno.



Transaminación y desaminación

En la degradación de las proteínas se libera el nitrógeno del grupo amino que, a diferencia de los hidratos de carbono, no es adecuado para la obtención oxidativa de energía. Por eso, si no son utilizados nuevamente en la biosíntesis, los grupos amino de la mayoría de los aminoácidos primero son transferidos al 2-oxoglutarato. Del glutamato generado así, en un segundo paso se libera NH_4^+ el cual es incorporado finalmente en la urea (p. 172) y excretado de esta forma.

A. Transaminación

Entre las reacciones de transferencia de NH_2 las **transaminaciones** (**1**) son de especial importancia. Son catalizadas por *aminotransaminasas* ("transaminasas") y se presentan tanto durante el anabolismo como durante el catabolismo de los aminoácidos. En las transaminaciones el grupo amino de un aminoácido (aminoácido 1) es transferido a un 2-oxoácido (oxoácido 2). Del aminoácido se obtiene un 2-oxoácido (a) y del oxoácido original, un aminoácido (b). El grupo NH_2 es captado transitoriamente por el **piridoxalfosfato** (PLP, p. 88), una coenzima unida a la enzima que se transforma en *fosfato de piridoxamina*.

El cuadro muestra ejemplos de aminotransferasas y los sustratos de las diferentes reacciones. Entre otras cosas, en el ejemplo de la GABA aminotransferasa muestra que a través de la transaminación también se pueden transformar aldehídos en aminas o aminas en aldehídos.

La función de la coenzima en la transaminación se muestra en detalle en la Figura **3**. En ausencia de sustratos, el grupo aldehído del piridoxalfosfato está unido covalentemente a un residuo de lisina de la transaminasa (no se muestra). Este tipo de enlace se denomina **aldimina** o "base de Schiff". Durante la reacción el aminoácido 1 (AA 1) desplaza al residuo de lisina y se forma una nueva aldimina. Por isomerización es desplazado el doble enlace. La **cetimina** así formada finalmente es hidrolizada y se producen los 2-oxoácidos y el **fosfato de piridoxamina**.

En la segunda parte de la reacción estos pasos se llevan a cabo *en el sentido opuesto*: El fosfato de piridoxamina y el segundo 2-oxoácido (OA 2) forman una cetimina que es isomerizada a una aldimina. Por último, el segundo aminoácido (AA 2) es liberado y se regenera la coenzima.

B. Desaminación

Cuando el grupo NH_2 de un aminoácido es liberado como amoníaco se habla de una **desaminación**. Existen diferentes mecanismos de desaminación:

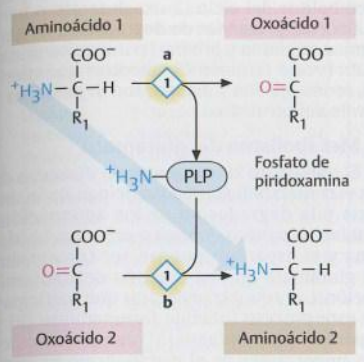
En una **desaminación hidrolítica** el grupo amida de la cadena lateral de la glutamina es hidrolizado por una *glutaminasa* [2], con lo que genera glutamato y un ion amonio NH_4^+. En una reacción análoga, *asparaginasas* hidrolizan asparagina para formar aspartato y NH_4^+.

La **desaminación oxidativa** es de especial importancia. En el metabolismo humano sólo involucra el glutamato. En esta reacción en primer lugar el grupo α-amino es *oxidado* a un grupo imino y los equivalentes de reducción son transferidos a NAD o NADP. En el segundo paso el grupo imino es hidolizado, de manera que, al igual que en la transaminación, se genera un 2-oxoácido. La desaminación oxidativa del glutamato tiene lugar sobre todo en el hígado en donde, de esta forma, catalizado por la *glutamato deshidrogenasa* [3], el glutamato es desdoblado en 2-oxoglutarato y NH_4^+.

A través de la **desaminación eliminativa**, *serina* y *treonina* son degradados a piruvato o bien a 2-oxobutirato y NH_4^+. En un proceso catalizado por la *serina (treonina) deshidratasa* [4], en esta reacción primero es eliminada una molécula de H_2O de la cadena lateral del aminoácido (de ahí el término "deshidratasa"). De esta forma se genera un producto intermedio insaturado que espontáneamente se reacomoda para formar una cetimina. En un segundo paso, ésta es hidrolizada con incorporación de H_2O a NH_3 y piruvato (o bien 2-oxobutirato).

En el primer paso de su degradación, la *histidina* también sufre desaminación eliminativa. Esta reacción, sin embargo, se produce con otro mecanismo que la desaminación de serina y treonina.

A. Transaminación

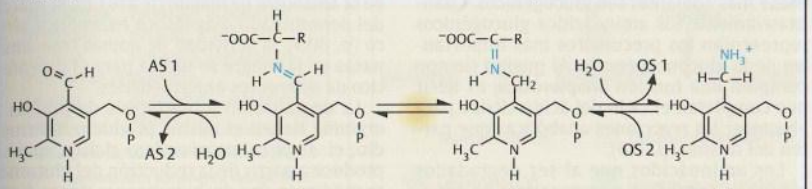


Enzima	Abreviaturas	Aminoácido 1 Oxoácido 2	Oxoácido 1 Aminoácido 2
Alanina aminotransferasa	ALT ALAT GPT	Alanina 2-Oxoglutarato	Piruvato Glutamato (p. 169)
Aspartato aminotransferasa	AST ASAT GOT	Aspartato 2-Oxoglutarato	Oxalacetato Glutamato (p. 169)
Fenilalanina aminotransferasa		Fenilalanina 2-Oxoglutarato	Fenilpiruvato Glutamato (p. 177)
GABA aminotransferasa		GABA 2-Oxoglutarato	Succinato-SA* Glutamato (p. 367)

*Succinato-4-semialdehído

1. Principios de la transaminación

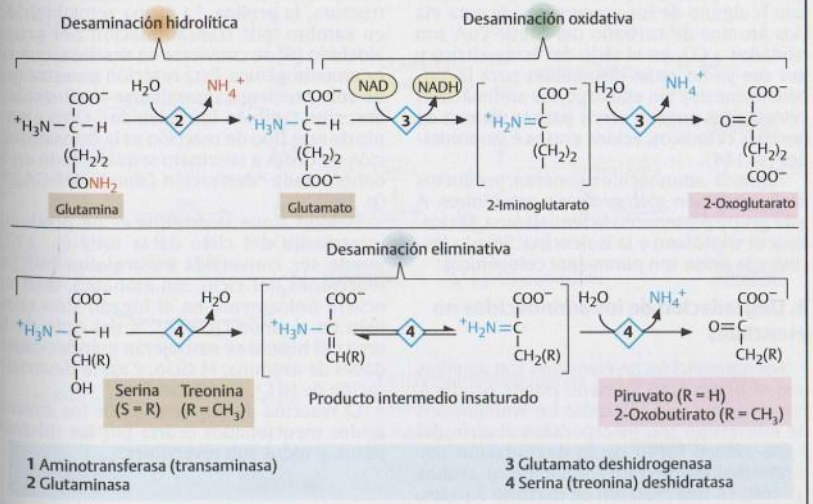
2. Transaminasas importantes



3. Rol de la coenzima

AA: aminoácido OA: oxoácido

B. Desaminación



1 Aminotransferasa (transaminasa)
2 Glutaminasa
3 Glutamato deshidrogenasa
4 Serina (treonina) deshidratasa

Degradación de los aminoácidos I

A pesar de la gran cantidad de aminoácidos proteinogénicos, la cantidad de productos finales que se producen por su degradación es relativamente pequeña. Entre estos productos cuentan cuatro intermediarios del ciclo del ácido cítrico (*2-oxoglutarato*, *succinil-CoA*, *fumarato*, *oxalacetato*) y *piruvato*. Además se agregan *acetoacetato* y *acetil-CoA* (p. 170).

A. Aminoácidos glucogénicos y cetogénicos

Dado que el oxalacetato constituye un punto de partida de la *gluconeogénesis* (p. 134), los aminoácidos cuya degradación produce un metabolito del ciclo del ácido cítrico o piruvato se denominan **aminoácidos glucogénicos** (glucoplásticos). Todos los aminoácidos proteinogénicos salvo dos (lisina y leucina, véase más adelante) son glucogénicos. Cuantitativamente los aminoácidos glucogénicos representan los precursores más importantes de la gluconeogénesis. Al mismo tiempo cumplen una función **anaplerótica**, es decir que completan el ciclo del ácido cítrico para abastecer las reacciones anabólicas que parten del mismo (p. 116).

Los aminoácidos que al ser degradados producen *acetil-CoA* o *acetoacetato* se denominan **aminoácidos cetogénicos** (cetoplásticos). En el metabolismo de los animales, estos productos de degradación no pueden ser incorporados a la gluconeogénesis porque no es posible transformarlos en oxalacetato o alguno de los precursores de esta vía (los átomos de carbono del acetil-CoA son oxidados a CO_2 en el ciclo del ácido cítrico y por eso ya no están disponibles para la gluconeogénesis). Sin embargo, los aminoácidos cetogénicos pueden servir para la síntesis de cuerpos cetónicos, ácidos grasos e isoprenoides (p. 144).

Algunos aminoácidos generan productos de degradación *glucogénicos y cetogénicos*. A este grupo pertenecen la fenilalanina, la tirosina, el triptófano y la isoleucina. Sólo la *leucina* y la *lisina* son *puramente* cetogénicos.

B. Degradación de los aminoácidos no esenciales

Los *aminoácidos no esenciales* son aquellos que el organismo humano puede producir por sí mismo (p. 174). Todos los aminoácidos de este grupo son incorporados al ciclo del ácido cítrico luego de su degradación por desaminación o transaminación, o ambos (p. 166) en una reacción de máximo 3 pasos. Por transaminación, el *glutamato* y el *aspartato* pueden ser convertidos directamente en metabolitos del ciclo (2-oxoglutarato o bien oxalacetato). Las vías de degradación de *glutamina*, *arginina* y *prolina* terminan en glutamato (véase también **C**), mientras que *cisteína*, *serina*, *glicina* y *alanina* son degradadas a través del piruvato.

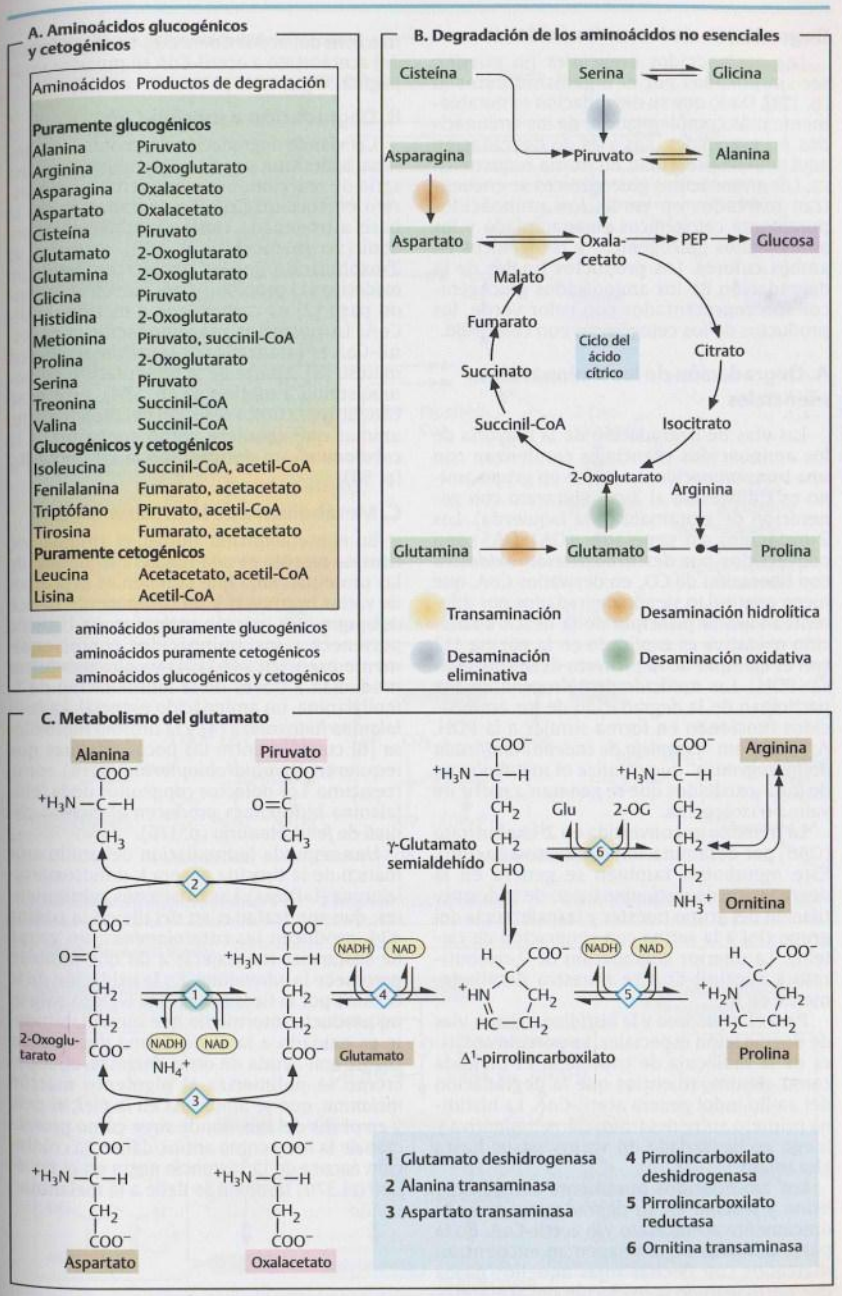
C. Metabolismo del glutamato

El glutamato se encuentra en el centro de las vías metabólicas que participan de la síntesis y la degradación de los aminoácidos *alanina*, *aspartato*, *prolina* y *arginina*. La alanina y el aspartato pueden ser convertidos en glutamato en una reacción de transaminación. Las aminotransferasas que participan de este proceso (*alanina transaminasa* [2] y *aspartato transaminasa* [3]) cumplen funciones importantes en el metabolismo nitrogenado del hígado (p. 172), e isoenzimas de la aspartato transaminasa también participan en la *lanzadera de malato* (p. 118). En el marco del denominado *diagnóstico enzimático sérico* (p. 300), la actividad de ambas transaminasas en la sangre se utiliza para el diagnóstico de diferentes enfermedades.

La degradación y biosíntesis de *prolina* y *arginina* tienen el mismo producto intermedio, el *Δ^1-pirrolincarboxilato* cíclico, que se produce a partir de la reducción del glutamato mediante una deshidrogenasa dependiente de NADH [4] y se encuentra en equilibrio químico con su forma de cadena abierta, el *γ-glutamato semialdehído*. La reducción del Δ^1-pirrolincarboxilato [5] genera un aminoácido proteinogénico con un anillo en su estructura, la **prolina**. La forma semialdehídica, en cambio, por transaminación del grupo aldehído [6] se convierte en **ornitina**, que no es proteinogénica. Esta reacción muestra que no sólo pueden transaminarse los 2-oxoácidos, sino también los aldehídos. Otro ejemplo de este tipo de reacción es la transaminación de GABA a succinato semialdehído en la denominada "derivación (*shunt*) del GABA" (p. 366).

Debido a que la ornitina es un producto intermedio del ciclo de la urea (p. 172), puede ser convertida en **arginina** por las reacciones del ciclo. Sin embargo, esto no ocurre únicamente en el hígado sino también en el riñón (p. 338). Si del ciclo de la urea del hígado se sustrajeran grandes cantidades de arginina, el ciclo, y así la destoxificación de NH_4^+, se detendrían.

La reacción de degradación de los aminoácidos mencionados ocurre por los mismos pasos, y todos son reversibles.



Degradación de los aminoácidos II

Los *aminoácidos esenciales* no pueden ser sintetizados por el organismo humano (p. 174). Dado que su degradación es notablemente más complejo que el de los aminoácidos no esenciales, sus vías de degradación aquí sólo se presentan en forma esquemática. Los aminoácidos glucogénicos se encuentran marcados en verde, los aminoácidos puramente cetogénicos en anaranjado y los aminoácidos glucogénicos y cetogénicos en ambos colores. Los productos finales de la degradación de los aminoácidos glucogénicos son representados con color verde, los productos de los cetogénicos con color rojo.

A. Degradación de los aminoácidos esenciales

Las vías de degradación de la mayoría de los aminoácidos esenciales comienzan con una *transaminación*, en la que un grupo amino es transferido al 2-oxoglutarato con generación de glutamato (a la izquierda). Los 2-oxoácidos así generados (OA1-OA5) son convertidos por *descarboxilación oxidativa* con liberación de CO_2 en derivados CoA, que luego continúan siendo degradados por diferentes vías. El principio de la descarboxilación oxidativa es explicado en la página 112 con el ejemplo de la piruvato deshidrogenasa (PDH). Las *oxoácido deshidrogenasas* que participan de la degradación de los aminoácidos funcionan en forma similar a la PDH. Así existe un *"complejo de cadena ramificada deshidrogenasa"* que cataliza el metabolismo de los 2-oxoácidos que se generan a partir de valina e isoleucina.

La *treonina* es convertida en 2-oxobutirato (OA6) por desaminación eliminativa (p. 166). Este metabolito también se genera en la degradación de *metionina* luego de la desmetilación del grupo tioéster y transferencia del grupo tiol a la serina con generación de cisteína. La ulterior degradación de 2-oxobutirato a succinil-CoA se muestra detalladamente en **B**.

Para el *triptófano* y la *histidina* existen vías de degradación especiales. La porción alifática de la molécula de triptófano es dividida como alanina, mientras que la degradación del anillo indol genera acetil-CoA. La histidina primero sufre desaminación eliminativa y luego es degradada en varios pasos hasta glutamato.

Los aminoácidos puramente cetogénicos *lisina* y *leucina* en su degradación generan únicamente acetacetato y/o acetil-CoA. En la parte derecha de la imagen se encuentran marcados con flechas rojas aquellos pasos que participan de la oxidación del acetacetato o bien del acetil-CoA a CO_2. La degradación del acetacetato a acetil-CoA se muestra en la página 374.

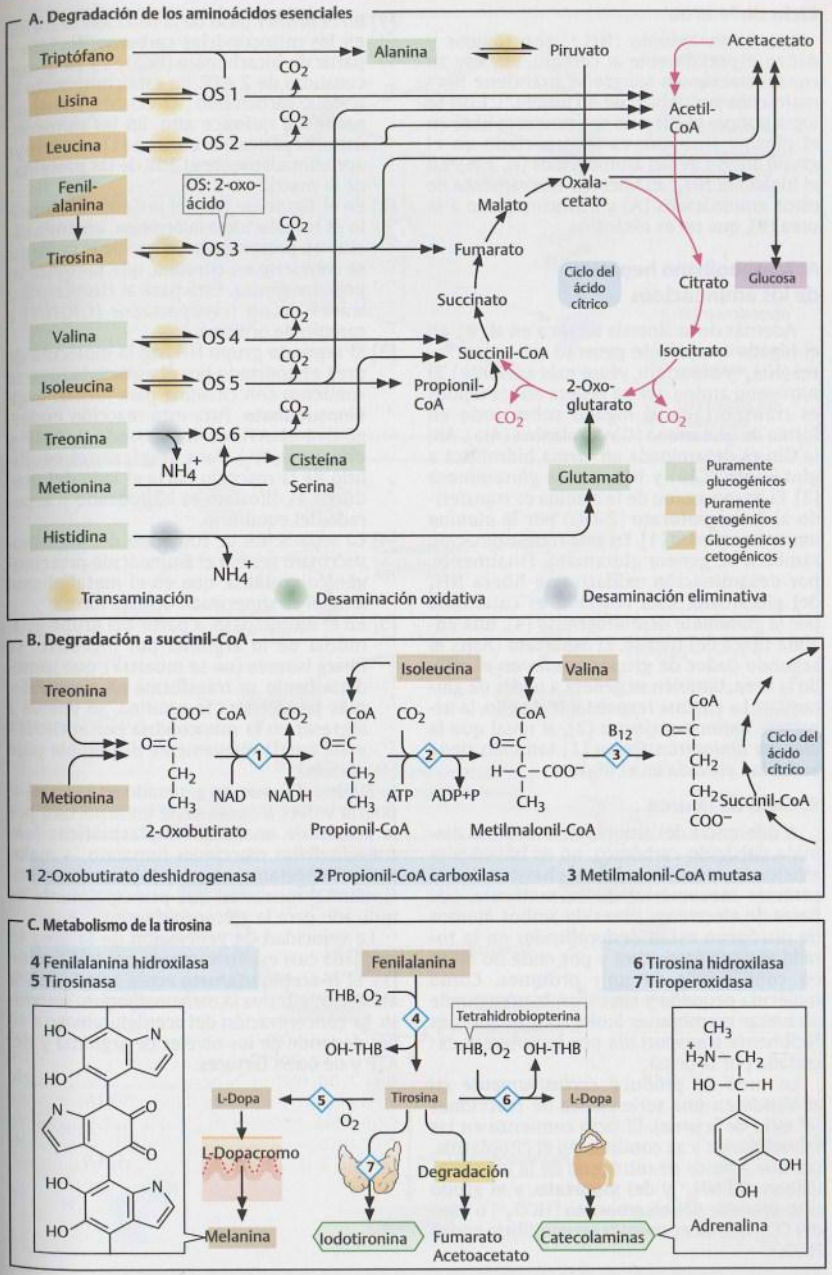
B. Degradación a succinil-CoA

Las vías de degradación de treonina, metionina, isoleucina y valina desembocan en una serie de reacciones que convierte 2-oxobutirato en succinil-CoA. La degradación de la base nitrogenada timina también termina aquí (no se muestra, p. 180). Primero, el 2-oxobutirato genera por *descarboxilación oxidativa* [1] propionil-CoA, que en el segundo paso [2] es carboxilado a metilmalonil-CoA. La posterior reacomodación a succinil-CoA es catalizada por la *metilmalonil-CoA mutasa* [3]. Aparte de la remetilación de homocisteína a metionina (p. 184), este paso constituye la única reacción del metabolismo animal que requiere como coenzima a la *cobalamina*, un derivado de la vitamina B_{12} (p. 90).

C. Metabolismo de la tirosina

En el metabolismo animal, el aminoácido tirosina no sólo es una unidad estructural de las proteínas, sino que también es precursor de varias hormonas y un componente básico del pigmento marrón *melanina*. La tirosina pertenece a los aminoácidos condicionalmente esenciales (p. 174) ya que puede ser producida a través de la hidroxilación de la fenilalanina, un aminoácido esencial. La *fenilalanina hidroxilasa* [4] y la *tirosina hidroxilasa* [6] cuentan entre las pocas enzimas que requieren *tetrahidrobiopterina* (THB) como coenzima. Los defectos congénitos de la fenilalanina hidroxilasa producen el cuadro clínico de *fenilcetonuria* (p. 176).

Una segunda hidroxilación del anillo aromático de la tirosina genera L-dihidroxifenilalanina (L-Dopa). Las reacciones subsiguientes, que son tratadas en detalle en la página 434, producen las *catecolaminas*, un grupo de sustancias mensajeras a las que también pertenece la *adrenalina*. En la oxidación de la tirosina por la tirosinasa [5] la L-Dopa sólo es un producto intermedio que inmediatamente es oxidado a la o-diquinona *dopacromo*. Luego, con ayuda de otras enzimas, el dopacromo se polimeriza al pigmento marrón *melanina*, que se almacena en la piel, el pelo y en el iris del ojo, donde sirve como protección de la luz y como antioxidante. La coloración oscura de la *sustancia negra* en el encéfalo (p. 370) también se debe a la melanina.



Ciclo de la urea

Los iones amonio (NH_4^+) son tóxicos y dañan especialmente al cerebro. Por eso su concentración en sangre se mantiene normalmente por debajo de 40 µmol·L^{-1}. Esto se logra porque el NH_4^+ no se encuentra libre en el plasma sino que es transportado en el grupo amino de los aminoácidos (p. 374). En el hígado el NH_4^+ es liberado nuevamente de estos aminoácidos (**A**) y es incorporado a la urea (**B**), que no es tóxica.

A. Metabolismo hepático de los aminoácidos

Además de la síntesis de urea en sí (**B**), en el hígado también se generan sus precursores (NH_4^+ y aspartato, véase más adelante). El nitrógeno amino que se genera en los tejidos es transportado al hígado sobre todo en forma de **glutamina** (Gln) y **alanina** (Ala). Allí la Gln es desaminada en forma hidrolítica a **glutamato** (Glu) y NH_3 por la *glutaminasa* [3]. El grupo amino de la alanina es transferido al **2-oxoglutarato** (2-OG) por la *alanina aminotransferasa* [1]. En esta transaminación también se genera glutamato. Finalmente, por desaminación oxidativa se libera NH_3 del glutamato. Esta reacción es catalizada por la *glutamato deshidrogenasa* [4], una enzima típica del hígado. El **aspartato** (Asp), el segundo dador de grupos amino en el ciclo de la urea, también se genera a partir de glutamato. La enzima responsable de ello, la *aspartato aminotransferasa* [2], al igual que la *alanina aminotransferasa* [1] también tiene actividad elevada en el hígado.

B. Ciclo de la urea

A diferencia del amoníaco, la urea, la diamida del ácido carbónico, no es básica y es atóxica. La causa de su falta de basicidad es el carácter mesomérico de la molécula. Los pares de electrones libres de ambos átomos de nitrógeno están *deslocalizados* en la totalidad de la estructura y por ende no están en condiciones de unir protones. Como molécula pequeña y sin carga, la urea puede atravesar membranas biológicas. Además es fácilmente transportada por la sangre y excretada por la orina.

La urea se produce *exclusivamente en el hígado* en una serie cíclica de reacciones (el **ciclo de la urea**). El ciclo comienza en las mitocondrias y se continúa en el citoplasma. Los dos átomos de nitrógeno de la urea provienen del **NH_4^+** y del **aspartato**, y el grupo ceto procede del **bicarbonato** (HCO_3^-) o bien del CO_2, que se encuentra en equilibrio con el HCO_3^-.

[1] En el primer paso de la reacción se forma en las mitocondrias **carbamoilfosfato** a partir de bicarbonato (HCO_3^-) y NH_4^+ con consumo de 2 ATP. En este compuesto el residuo carbamoílo (-O-CO-NH_2) tiene un potencial químico alto. En las mitocondrias hepáticas la enzima [1] constituye aproximadamente el 20% de las proteínas de la matriz.

[2] En el siguiente paso el residuo carbamoílo es transferido a la **ornitina**, un aminoácido no proteinogénico que de esta forma se convierte en **citrulina**, que tampoco es proteinogénica. Ésta pasa al citoplasma a través de un transportador (ORNT1) a cambio de ornitina.

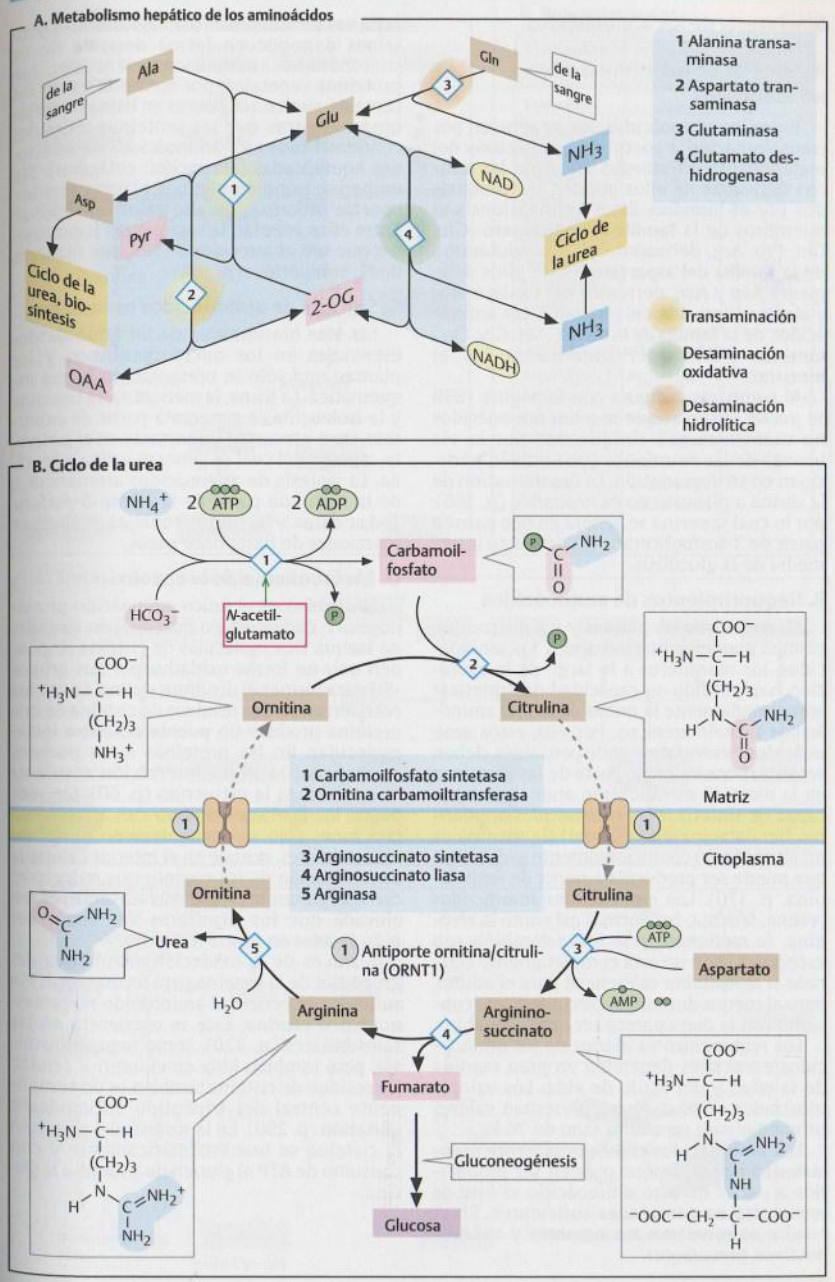
[3] El segundo grupo NH_2 de la molécula de urea es aportado por el **aspartato**, que se condensa con citrulina para formar **argininosuccinato**. Para esta reacción endergónica el ATP es hidrolizado a AMP y difosfato (PP_i). Para desplazar el equilibrio de la reacción hacia el lado del producto, el difosfato es hidrolizado y separado del equilibrio.

[4] La separación de fumarato del argininosuccinato genera el aminoácido proteinogénico **arginina**, que en el metabolismo animal es sintetizado de esta forma.

[5] En el último paso, a partir del grupo guanidina de la arginina por hidrólisis se libera isourea (no se muestra), que inmediatamente se transforma en **urea**. Además se regenera la ornitina, se vuelve a ingresar en la mitocondria por el ORNT1 y allí queda nuevamente disponible para el ciclo.

Si bien el **fumarato** generado en el paso [4] podría volver a convertirse en aspartato por la acción de enzimas citoplasmáticas (secuencia de las reacciones fumarato → malato → oxalacetato → aspartato), nuevos conocimientos muestran que principalmente es utilizado para la *gluconeogénesis*.

La velocidad de generación de la urea es regulada casi exclusivamente por la reacción [1]. El ***N*-acetilglutamato** actúa como efector alostérico y activa la *carbamoilfosfato sintetasa*. La concentración del acetilglutamato a su vez depende de los niveles de arginina y del ATP y de otros factores.



Biosíntesis de los aminoácidos

A. Síntesis de los aminoácidos no esenciales

Todos los aminoácidos que se generan por transaminación a partir de 2-oxoácidos del metabolismo intermedio así como las amidas derivadas de ellos pueden ser producidos por el humano. Estos aminoácidos son miembros de la **familia del glutamato** (Glu, Gln, Pro, Arg, derivados del 2-oxoglutarato), de la **familia del aspartato** (entre ellos solamente Asp y Asn, derivados del oxalacetato) y **alanina** (derivada del piruvato). Los aminoácidos de la **familia de la serina** (Ser, Gly, Cys) también pueden ser sintetizados por el humano.

Al comparar la figura con la página 169B se puede observar que muchos aminoácidos no esenciales son sintetizados por la vía inversa de las reacciones que también participan en su degradación. La desaminación de la serina a piruvato no es reversible (p. 166), por lo cual la serina se genera en dos pasos a partir de 3-fosfoglicerato, un producto intermedio de la glucólisis.

B. Requerimientos de aminoácidos

Mientras que las plantas y los microorganismos pueden sintetizar todos los aminoácidos, los mamíferos a lo largo de la evolución han perdido su capacidad de sintetizar aproximadamente la mitad de los 20 aminoácidos proteinogénicos. Por eso, estos **aminoácidos "esenciales"** indispensables deben ser incorporados como parte de las proteínas en la dieta. El metabolismo animal ya no es capaz de sintetizar los *aminoácidos aromáticos* (fenilalanina y triptófano) (la tirosina es un aminoácido condicionalmente esencial ya que puede ser producida a partir de fenilalanina, p. 170). Los *aminoácidos ramificados* (valina, leucina, isoleucina) así como la *treonina*, la *metionina* y la *lisina* también son esenciales. Aún no está completamente aclarado si la *histidina* es esencial para el adulto, pero al menos durante el crecimiento su consumo con la dieta parece ser indispensable.

Los *requerimientos diarios* de los aminoácidos esenciales dependen en gran medida de la edad y del estilo de vida. Los valores mostrados en el cuadro representan valores promedio para un adulto sano de 70 kg.

Los **aminoácidos condicionalmente esenciales** son aquellos que pueden ser producidos a partir de otro aminoácido si éste se encuentra en cantidades suficientes. En el cuadro se muestran sus nombres y sus respectivos precursores.

El valor nutricional fisiológico de las proteínas depende en forma decisiva de su contenido de aminoácidos esenciales. Las proteínas vegetales, por ejemplo las de los cereales, suelen ser pobres en lisina o metionina, mientras que las proteínas animales contienen todos los aminoácidos en relaciones equilibradas (excepción: colágeno). Sin embargo, también algunas plantas pueden aportar proteínas de alto valor nutricional. Entre ellas cuentan la soja y otras leguminosas que son abastecidos de NH_4 por fijadores de N_2 simbióticos (p. 164).

C. Síntesis de aminoácidos esenciales

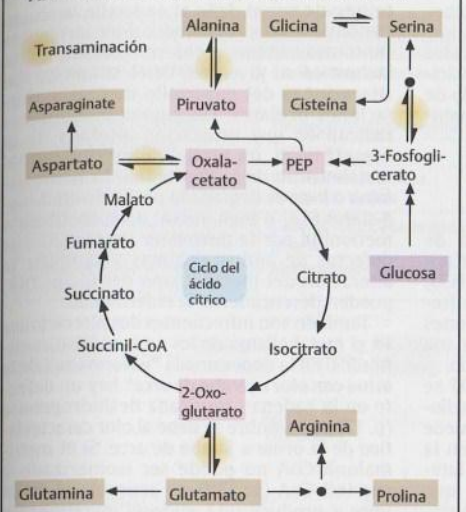
Las vías biosintéticas de los aminoácidos esenciales en los microorganismos y las plantas aquí sólo se presentan en forma esquemática. La lisina, la metionina, la treonina y la isoleucina se generan a partir de *aspartato*. Otro precursor importante es el *piruvato*, a partir del cual se generan valina y leucina. La síntesis de aminoácidos aromáticos y de la histidina parte de la *ribosa-5-fosfato*. Todas estas vías son complejas y abarcan reacciones de hasta once pasos.

D. Metabolismo de la cisteína

La cisteína es el único aminoácido proteinogénico con un *grupo tiol* (-SH) en su cadena lateral. Dos moléculas de cisteína se pueden unir en forma oxidativa por sus grupos -SH para formar el disulfuro **cistina**. La misma reacción entre dos residuos de cisteína de una proteína produce un **puente disulfuro** intramolecular. En las proteínas estos puentes constituyen la única interacción *covalente* que estabiliza la estructura (p. 60). Sin embargo, los puentes disulfuro con algunas excepciones sólo se encuentran en proteínas extracelulares, porque en el interior celular la concentración de los compuestos reductores como el glutatión (véase más adelante) es tan elevada que los disulfuros vuelven a ser hidrolizados en forma reductiva.

A través de la oxidación enzimática del grupo tiol de la cisteína para formar un ácido sulfónico se genera el aminoácido no proteinogénico **taurina**. Éste se encuentra en las sales biliares (p. 320), como neurotransmisor, pero también libre en el interior celular. Un residuo de cisteína también es un componente central del tripéptido antioxidante **glutatión** (p. 290). En la síntesis del glutatión la cisteína se une enzimáticamente y con consumo de ATP al glutamato y luego a la glicina.

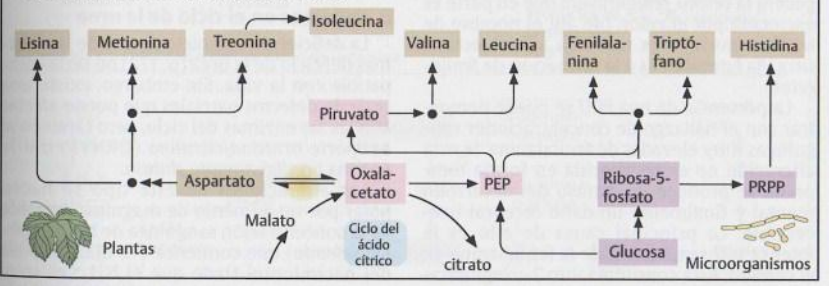
A. Síntesis de los aminoácidos no esenciales



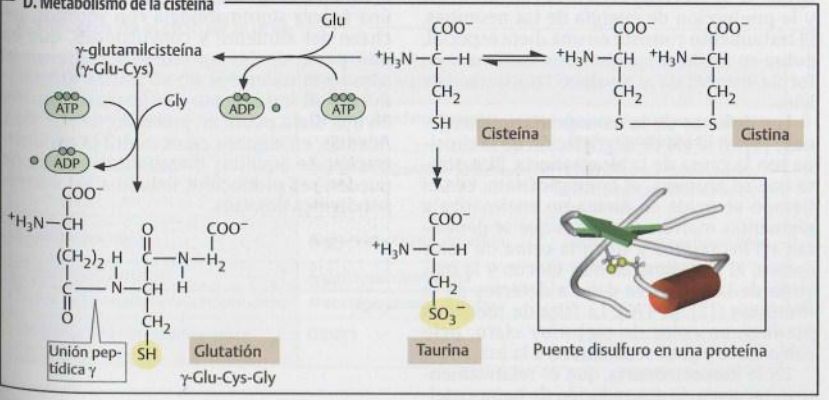
B. Requerimientos de aminoácidos

Aminoácidos	Precursor	Requerimientos diarios (g)
Esenciales		
Histidina	–	1,4
Isoleucina	–	1,3
Leucina	–	1,8
Lisina	–	1,5
Metionina	–	1,7
Fenilalanina	–	1,8
Treonina	–	0,9
Triptófano	–	0,4
Valina	–	1,3
Condicionalmente esenciales		
Asparagina	Aspartato	–
Arginina	Glutamato	–
Cisteína	Serina	–
Glutamina	Glutamato	–
Glicina	Serina	–
Prolina	Glutamato	–
Tirosina	Fenilalanina	–

C. Síntesis de aminoácidos esenciales



D. Metabolismo de la cisteína



Patobioquímica

La mayoría de las alteraciones del metabolismo de las proteínas afectan a enzimas que participan de la degradación de aminoácidos esenciales o a transportadores de aminoácidos. Los defectos de las enzimas del ciclo de la urea también son relativamente frecuentes (**B**).

A. Defectos en la degradación de los aminoácidos

Fenilcetonuria. Con una incidencia de 1:10.000 (es decir, un caso cada 10.000 nacidos vivos), en Europa la fenilcetonuria (FCU) es uno de los defectos enzimáticos más frecuentes. Por eso es una de las alteraciones metabólicas que se estudia en forma rutinaria en el marco del *screening del recién nacido*.

La mayor parte de los casos de FCU se debe a un defecto de la *fenilalanina hidroxilasa* [1]. Dado que la fenilalanina ya no puede ser hidroxilada a tirosina se acumula en la sangre y en las células y por reacciones laterales es transformada en productos que generalmente carecen de importancia. A través de la transaminación de la fenilalanina se genera la cetona *fenilpiruvato* que en parte es excretada por el riñón (de ahí el nombre de fenilcetonuria) o es reducida a *fenil lactato*. Otra vía lateral lleva a la formación de *fenilacetato*.

La presencia de una FCU se puede demostrar con el hallazgo de concentraciones sanguíneas muy elevadas de fenilalanina. Si esta alteración no es reconocida en forma temprana se produce un retraso del desarrollo mental y finalmente un daño cerebral irreversible. La principal causa de ello es la intensa transaminación de la fenilalanina en el cerebro. Ésta consume tanto 2-oxoglutarato que se ve afectado el ciclo del ácido cítrico y la producción de energía de las neuronas. El tratamiento consiste en una dieta especial, pobre en fenilalanina que debe comenzar en forma inmediata y se debe continuar por años.

Los defectos de la *homogentisato dioxigenasa* [3] en la vía de degradación de la tirosina son la causa de la **alcaptonuria**. El sustrato que se acumula, el homogentisato, con el tiempo se oxida en forma no enzimática a pigmentos marrón negruzcos que se depositan en los tejidos y tiñen la orina de color oscuro. El **albinismo** es más inocuo y la mayoría de las veces se debe a defectos de la *tirosinasa* ([2], p. 170). La falta de melanina produce un color de piel muy claro, pelo rubio claro y gran sensibilidad a la luz.

En la **homocistinuria**, que es relativamente infrecuente, la acumulación de homocisteína en la sangre genera una tendencia a la trombosis por el daño al endotelio vascular. Por eso, muchos pacientes sufren accidentes cerebrovasculares y enfermedad coronaria incluso en su juventud. Otros síntomas son alteraciones del desarrollo mental y alteraciones oculares. Las causas bioquímicas radican en una utilización alterada de la *homocisteína*, un producto intermedio del metabolismo de la metionina. La homocisteína o bien es degradada por la *cistationina-β-sintasa* [4] o bien vuelve a ser metilada a metionina por la *metionina sintasa* [5]. Los defectos de ambas enzimas y también la alteración del metabolismo del C_1 (p. 184) pueden desencadenar la enfermedad.

También son infrecuentes dos alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos ramificados. En la denominada **"enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce"** hay un defecto en la cadena ramificada deshidrogenasa (p. 170). El nombre se debe al olor característico de la orina a jarabe de arce. Si el metilmalonil-CoA no puede ser isomerizado a succinil-CoA (p. 170), se acumula el ácido libre y produce una acidosis metabólica y otros síntomas (**acidemia metilmalónica**).

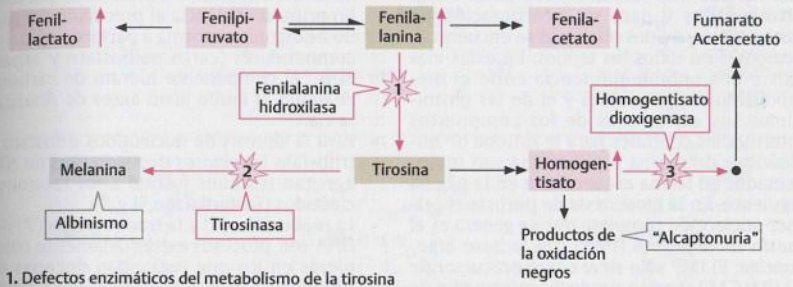
B. Defectos en el ciclo de la urea

La deficiencia completa de una de las enzimas del ciclo de la urea (p. 172) no sería compatible con la vida. Sin embargo, existe una serie de defectos parciales que puede afectar a todas las enzimas del ciclo, pero también al *antiporte ornitina/citrulina* (ORNT1) o a la enzima *acetilglutamato sintasa*.

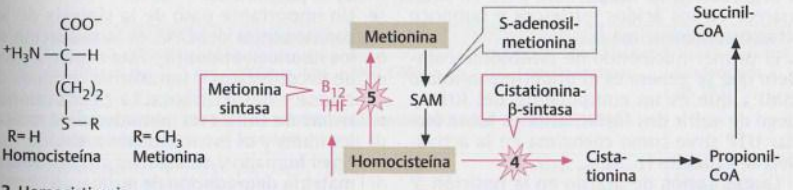
Las alteraciones de este tipo se hacen notar por un aumento de magnitud variable de la concentración sanguínea de NH_4^+ (*hiperamonemia*) que comienza 1-2 días después del nacimiento. Dado que el NH_4^+ es muy neurotóxico, como consecuencia se presenta una severa sintomatología con vómitos, rechazo del alimento y convulsiones, que en una parte de las enfermedades llevan al coma y la muerte si no se realiza un tratamiento. El tratamiento a largo plazo consiste en una dieta pobre en proteínas de por vida. Además, en algunos casos es útil la administración de aquellos metabolitos que ya no pueden ser producidos debido a los correspondientes defectos.

A. Defectos en la degradación de los aminoácidos

Nombre (incidencia)	Enzima(s) afectada(s)	Síntomas
Fenilcetonuria (1:10.000)	Fenilalanina hidroxilasa	Retraso del desarrollo mental, defectos neurológicos
Alcaptonuria (1:25.000)	Homogentisato dioxigenasa	Coloración oscura de la orina, artritis
Albinismo (1:20.000)	Tirosinasa	Falla de la melanización
Homocistinuria (1:150.000)	Cistationina-β-sintasa Metionina sintasa	Tendencia a la trombosis, luxación del cristalino, retraso mental
"Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce" (1:100.000)	Cadena ramificada deshidrogenasa	Alteraciones del desarrollo, letargo, defectos neurológicos
Acidemia metilmalónica (1:30.000)	Metilmalonil-CoA mutasa	Acidosis, alteraciones del desarrollo



1. Defectos enzimáticos del metabolismo de la tirosina



2. Homocistinuria

B. Defectos en el ciclo de la urea

Nombre	Proteína(s) afectada(s)	Síntomas
Hiperamonemia tipo I	Carbamoilfosfato sintetasa	Severa hiperamonemia desde el segundo día de vida
Hiperamonemia tipo II	Ornitina carbamoiltransferasa	Convulsiones, hiperventilación, letargo, falta de apetito, vómitos
Citrulinemia tipo I	Argininosuccinato sintetasa	Coma y muerte si no se trata
Argininosuccinatemia	Argininosuccinato liasa	
Déficit de la síntesis de *N*-acetilglutamato	*N*-acetilglutamato sintetasa	
Síndrome HHH (muy infrecuente)	ORNT1	Trastornos esporádicos del desarrollo

Generalidades

Los nucleótidos están compuestos por una *pentosa* (ribosa o desoxirribosa), una *base* heterocíclica y por lo menos un *residuo de fosfato*. Sus funciones en las células son variadas. Los nucleótidos no sólo componen a los ácidos nucleicos sino que también funcionan como coenzimas (p. 92) y como moléculas señal (p. 406).

A. Metabolismo de los nucleótidos: generalidades

Dado que casi todas las células realizan replicación y transcripción y además necesitan numerosas coenzimas nucleotídicas, las vías metabólicas para la síntesis de las bases nitrogenadas y para su incorporación en nucleótidos y ácidos nucleicos se encuentran presentes en todos los tejidos. En estas vías existe una notable diferencia entre el metabolismo de las purinas y el de las pirimidinas. Las estructuras de los compuestos intermedios centrales para la síntesis de nucleótidos de purina y pirimidina son representados en forma esquemática en la página siguiente. En la biosíntesis de purinas el primer nucleótido completo que se genera es el *inosín-monofosfato* (IMP) con la base *hipoxantina*. El IMP sólo sirve como precursor de AMP y GMP y como producto intermedio en la degradación de las purinas, pero en sí no aparece en los ácidos nucleicos y tampoco actúa como coenzima.

El primer nucleótido de pirimidina completo que se genera es el *uridín-monofosfato* (UMP), que es un componente del RNA y luego de sufrir dos fosforilaciones hasta formar UTP sirve como coenzima en la activación de azúcares (p. 92).

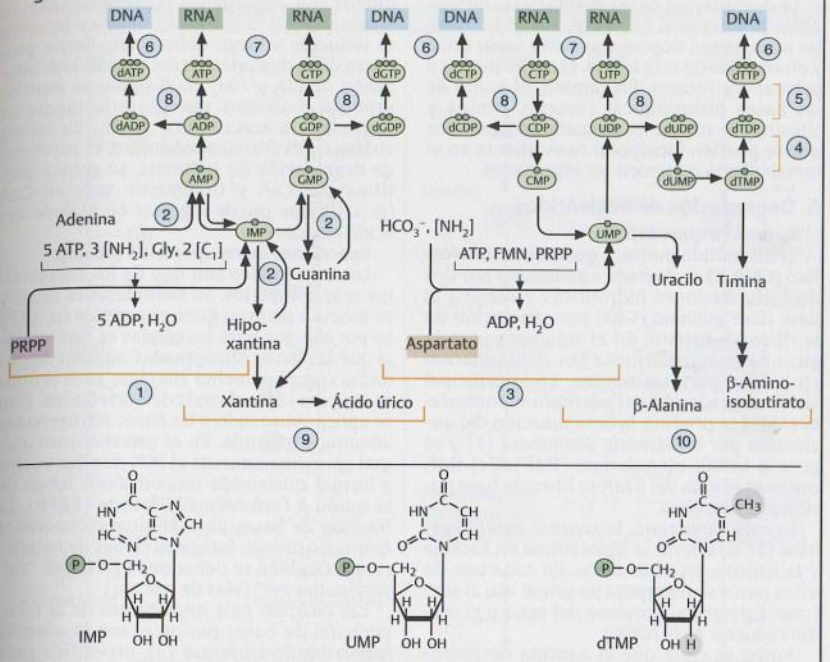
La metilación de uracilo en la posición 5' genera timidín-monofosfato (TMP). Este nucleótido forma parte de la estructura del RNAt (p. 66). Como componente del DNA es mucho más frecuente el *desoxitimidín-monofosfato* (dTMP). La transformación de uracilo en timina ocurre a nivel del desoxiuridín-monofosfato (dUMP).

La cuestión de por qué en el DNA aparece timina en lugar de uracilo aún permanece sin resolverse. Sin embargo, la siguiente explicación es plausible: Los mutágenos como el nitrito pueden desaminar la citosina a uracilo (p. 254), que se aparea con A en lugar de C (p. 68). Si en lugar de la timina el uracilo fuera un componente del DNA, esta guanina desaminada no podría diferenciarse del uracilo "verdadero", lo que imposibilitaría la reparación del daño y aumentaría enormemente la tasa de mutación.

Vías metabólicas

- La **biosíntesis de purinas** (1) es una vía metabólica compleja con diez pasos intermedios. Comienza con el 6'-fosforribosil-difosfato (PRPP) en donde el anillo purínico se forma paso por paso. Las purinas cuentan entre los pocos compuestos aromáticos que pueden ser generados completamente en el metabolismo animal.
- En vistas de que la síntesis del anillo purínico es tan costosa, no es sorprendente que las bases purínicas generalmente no se degraden, sino que hasta el 90% de ellas sea reutilizado en la síntesis de nucleótidos (**recuperación de bases purínicas**, 2).
- La **biosíntesis de pirimidinas** (3) transcurre en forma diferente a la síntesis de purinas. En primera instancia el precursor del anillo hexagonal se forma a partir de sólo dos componentes (carbamoilfosfato y aspartato). El componente hidrato de carbono es unido al anillo justo antes de finalizar la vía.
- Para la síntesis de nucleótidos difosfato y trifosfato las *cinasas* dependientes de ATP agregan residuos fosfato a los mononucleótidos (**fosforilación**, 4 y 5).
- La **replicación** (6) y la **transcripción** (7) del DNA son procesos extremadamente complejos en los que participan docenas de proteínas. Son tratados en detalle a partir de la página 238.
- Un importante paso de la síntesis de los componentes del DNA es la **reducción de los ribonucleótidos** (8). Ésta ocurre a nivel de los difosfatos y transforma residuos de ribosa y desoxirribosa. La *ribonucleótido reductasa* utiliza un mecanismo de radicales libres y es estrictamente regulada.
- En el humano y en algunos grupos de animales la **degradación de purinas** (9) finaliza en el ácido úrico, un compuesto con un anillo purínico intacto, que por su mala solubilidad en el cuerpo puede ser eliminado. En otros organismos la degradación resulta en productos más hidrosolubles.
- En la **degradación de pirimidinas** (10) se generan productos finales que pueden ser fácilmente incorporados en el metabolismo intermedio.

A. Metabolismo de los nucleótidos: generalidades



Nº	Nombre	P.	Sustratos → productos	Catalizado por	Regulado por
1	Biosíntesis de purinas	183	PRPP → IMP → AMP, GMP	varias enzimas	Nucleótidos ⊥ (p. 103)
2	Recuperación de bases purínicas	181	Base + PRPP → nucleósido monofosfato + PP	APRT, HGPRT	–
3	Biosíntesis de pirimidinas	183	Asp, HCO_3^-, $[NH_2]$ → UMP	Varias enzimas	CMP ⊥, CTP ⊥, UTP ⊥, PRPP ↑
4	Fosforilación	185	NMP + ATP → NDP + ADP	Nucleósido monofosfato cinasa	–
5	Fosforilación	185	NDP + ATP → NTP + ADP	Nucleósido difosfato cinasa	–
6	Replicación	239	DNAds → 2 DNAds	DNA polimerasas	–
7	Transcripción	241	DNAds → RNAhn, RNAr, RNAt	RNA polimerasas	Factores de transcripción
8	Reducción de ribonucleótidos	185	NDP + NADPH → dNDP + NADP	Ribonucleótido reductasa	ATP ↑, dATP ⊥
9	Degradación de purinas	181	AMP, GMP → Rib-P + NH_4^+ + ácido úrico	Varias enzimas	–
10	Degradación de pirimidinas	181	CMP → UMP → uracilo → β-alanina dTMP → timina → β-aminoisobutirato	Varias enzimas	–

APRT: adenosina fosforribosiltransferasa; HGPRT: hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa; NMP: nucleósido monofosfato; NDP: nucleósido difosfato; dNDP desoxinucleósido difosfato; Rib-P: ribosa-5-fosfato

Degradación de los nucleótidos

La degradación de las purinas y las pirimidinas es diferente. En el organismo humano las purinas son degradadas hasta ácido úrico y eliminadas de esta forma. El anillo purínico permanece intacto. En cambio, el anillo de las bases pirimidínicas (uracilo, timina y citosina) se rompe en pequeños fragmentos que se pueden incorporar nuevamente en el metabolismo o pueden ser eliminados.

A. Degradación de nucleótidos

Purinas (izquierda):

El nucleótido purínico **guanosín-monofosfato (GMP, 1)** se degrada a *guanosina* por dos desfosforilaciones hidrolíticas y luego a la base libre *guanina* (Gua) por separación de la ribosa-5-fosfato. En el siguiente paso la guanina es transformada por desaminación en la base purínica *xantina*. En la principal vía de degradación del **adenosín-monofosfato (AMP)** se produce la desaminación del nucleótido por la *adenosín deaminasa* [1] y se genera *inosín-monofosfato* (IMP). Del IMP, como en el caso del GMP, se libera la base purínica *hipoxantina*.

La misma enzima, la *xantina deshidrogenasa* [2], convierte la hipoxantina en xantina y la xantina en **ácido úrico**. En cada uno de estos pasos se incorpora un grupo oxo al sustrato. Este grupo proviene del agua y el medio reductor es el NADH.

Antes se creía que la xantina deshidrogenasa era una oxidasa ("xantina oxidasa"), que utilizaba oxígeno molecular O_2 como cosustrato y liberaba peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Esto se debe a artefactos que se presentan cuando se aísla la xantina deshidrogenasa de los tejidos y que, debido a cambios oxidativos y proteolíticos, le confieren propiedades de una oxidasa a la enzima.

Casi todos los mamíferos continúan la degradación de las purinas con la apertura del anillo del ácido úrico por una *uricasa* para producir **alantoína**, más soluble, que es excretada. Los primates, y entre ellos el humano, sin embargo no pueden producir alantoína. Por eso, en ellos el *ácido úrico* es la forma en que se excretan las purinas. Lo mismo se aplica a las aves y a muchos reptiles (*animales uricotélicos*, p. 160). Otros animales continúan la degradación de la alantoína hasta ácido alantoico o urea y glioxilato. La mala solubilidad en agua del ácido úrico en el humano puede generar problemas si las concentraciones de ácido úrico se elevan en forma patológica (*hiperuricemia*, p. 186).

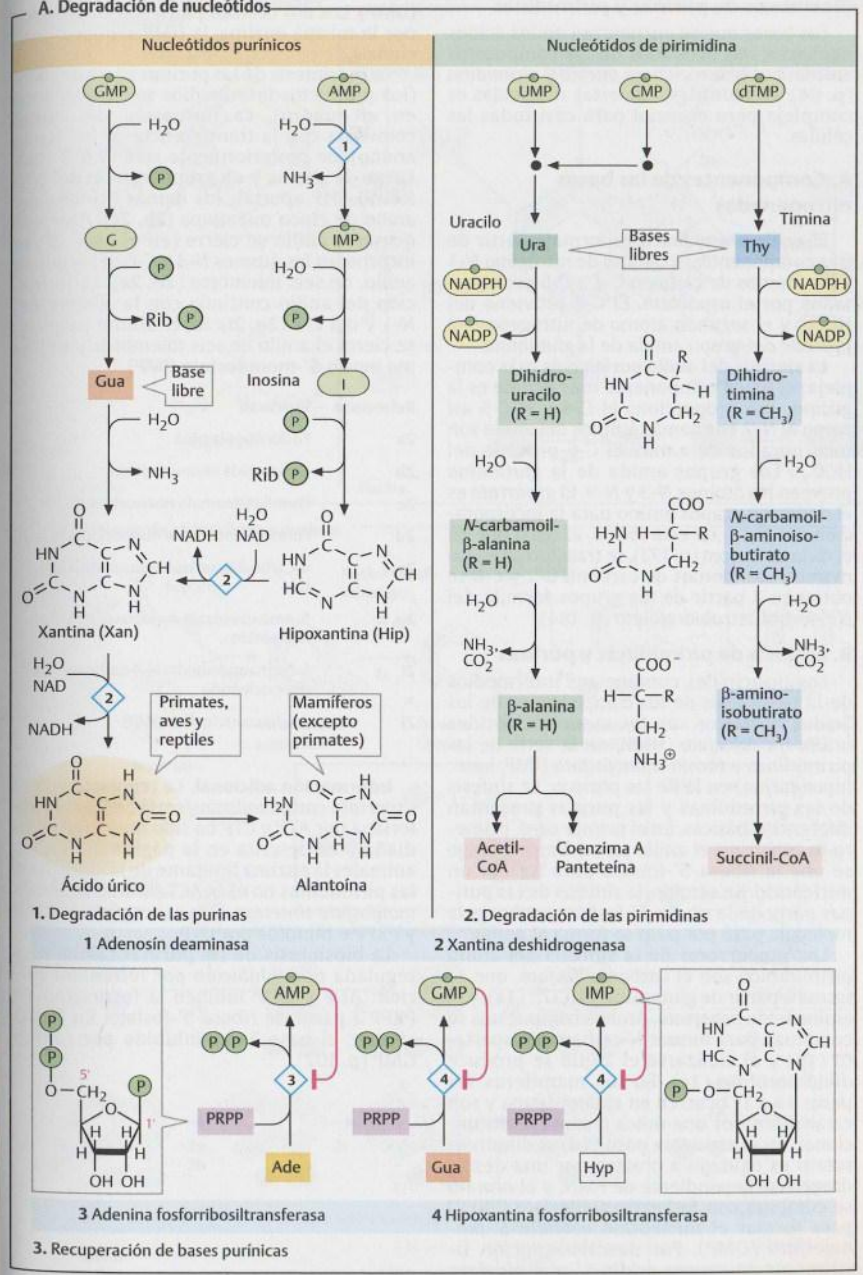
Pirimidinas (derecha):

En la degradación de los **nucleótidos de pirimidina** en primer lugar se liberan las bases *uracilo* (Ura) y *timina* (Ti). Ambos productos son degradados posteriormente en forma similar: El anillo pirimidínico primero es reducido y luego hidrolizado. Como producto de la degradación del uracilo, con liberación de CO_2 y NH_3 en el siguiente paso se produce *β-alanina*, que posteriormente es degradada a acetato, CO_2 y NH_3. En forma análoga, del *β-aminoisobutirato*, el producto de degradación de la timina, se genera metilmalonil-CoA y finalmente succinil-CoA (p. 170), que puede ingresar en el ciclo del ácido cítrico.

Reacciones de recuperación (abajo):

Los nucleótidos son uno de los metabolitos más complejos. Su biosíntesis es larga y se asocia a un gran gasto energético (p. 182). Es por eso que para las células es una ventaja que las bases nitrogenadas no sean degradadas completamente sino que sean reutilizadas para la biosíntesis de nucleótidos. Esto se aplica sobre todo a las bases nitrogenadas adenina y guanina. En el metabolismo animal aproximadamente el 90% de ellas vuelve a formar nucleósido monofosfatos luego de la unión a fosforribosildifosfato (PRPP). La fracción de bases pirimidínicas recuperadas es mucho menor. Estas reacciones de recuperación también se denominan en inglés *"salvage pathways"* (vías de rescate).

Las enzimas más importantes de la recuperación de bases purínicas son la *adenina fosforribosiltransferasa* [3], específica para adenina, y la *hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa* (HGPRT, [4]), que convierte hipoxantina en IMP y guanina en GMP. Los defectos congénitos de ambas enzimas pueden producir graves hiperuricemias (p. 186).



Biosíntesis de purinas y pirimidinas

Las bases que se encuentran en los ácidos nucleicos son derivados de los compuestos aromáticos heterocíclicos *purina* y *pirimidina* (p. 64). La biosíntesis de estas moléculas es compleja pero esencial para casi todas las células.

A. Componentes de las bases nitrogenadas

El **anillo pirimidínico** se forma a partir de tres componentes: El átomo de nitrógeno *N*-1 y los átomos de carbono *C*-4 a *C*-6 son aportados por el *aspartato*. El *C*-2 proviene del HCO_3^- y el segundo átomo de nitrógeno *N*-3 procede del grupo amida de la *glutamina*.

La síntesis del **anillo purínico** es más compleja: el único componente más grande es la *glicina*, que proporciona el *C*-4 y el *C*-5 así como el *N*-7. Los demás átomos del anillo son incorporados de a uno. El *C*-6 procede del HCO_3^-. Los grupos amida de la *glutamina* proveen los átomos *N*-3 y *N*-9. El *aspartato* es el dador de grupos amino para la incorporación del *N*-1 y de esta forma, al igual que en el ciclo de la urea (p. 172), se transforma en fumarato. Los átomos de carbono *C*-2 y *C*-8 se obtienen a partir de los grupos formilo del *N^{10}-formil-tetrahidrofolato* (p. 184).

B. Síntesis de pirimidinas y purinas

Los principales compuestos intermedios de la biosíntesis de los componentes de los ácidos nucleicos son los mononucleótidos *uridín-monofosfato* (UMP) en la serie de las pirimidinas e *inosín-monofosfato* (IMP, base: hipoxantina) en la de las purinas. La síntesis de las pirimidinas y las purinas presentan diferencias básicas. En el primer caso, primero se construye el anillo pirimidínico y luego se une la ribosa-5'-fosfato para formar un nucleótido. En cambio, la síntesis de las purinas parte de la ribosa-5'-fosfato y sobre esta molécula paso por paso se forma el anillo.

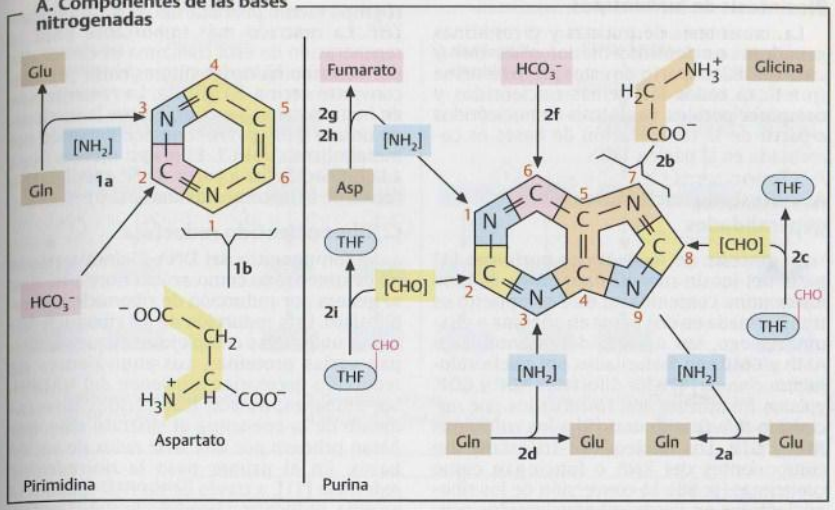
Los precursores de la síntesis del anillo pirimidínico son el *carbamoilfosfato*, que se forma a partir de glutamina y HCO_3^- (**1a**), y el aminoácido *aspartato*. Ambos compuestos se combinan para formar *N*-carbamoil-aspartato (**1b**) y al ciclizarse el anillo se produce *dihidroorotato* (**1c**). En los mamíferos los pasos 1a a 1c ocurren en el citoplasma y son catalizados por una única enzima multifuncional. En el siguiente paso (**1d**) el dihidroorotato es oxidado a orotato por una deshidrogenasa dependiente de FMN, y el orotato se combina con *fosforribosildifosfato* (PRPP) para formar el nucleótido *orotidín-5'-monofosfato (OMP)*. Por descarboxilación finalmente se genera **uridín-5'-monofosfato (UMP)**. Los dos útlimos pasos son catalizados por la misma enzima, la *UMP sintasa* bifuncional.

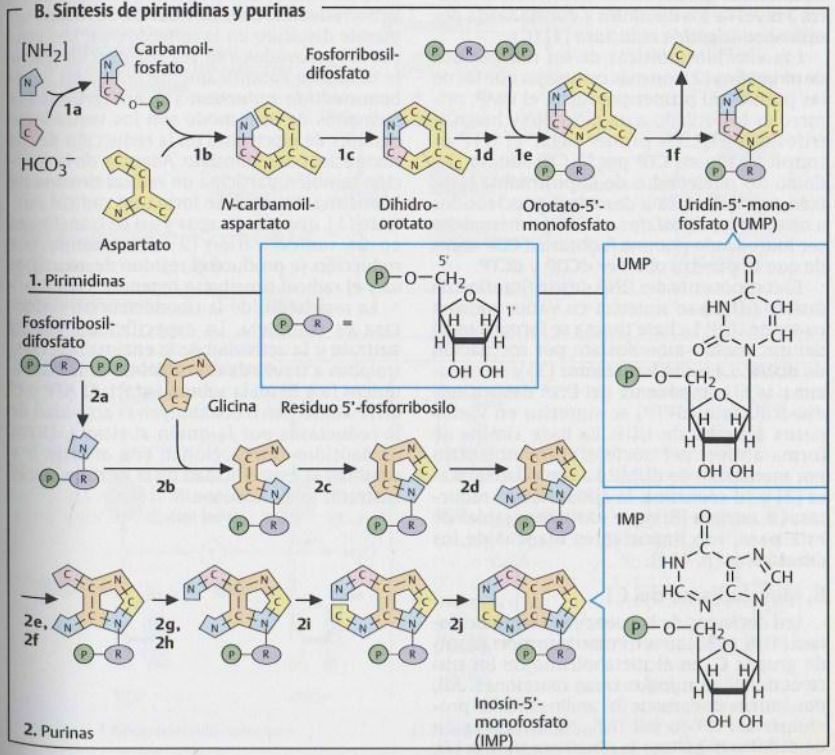
La biosíntesis de las purinas parte de PRPP (los productos intermedios son nombrados en el cuadro). La formación del anillo comienza con la transferencia de un grupo amino que posteriormente será el *N*-9 (**2a**). Luego, la glicina y un grupo formilo del N^{10}-formil-THF aportan los demás átomos del anillo de cinco miembros (**2b, 2c**). Antes de que este anillo se cierre (en el paso **2f**) se incorporan los átomos *N*-3 y *C*-6 del segundo anillo, de seis miembros (**2d, 2e**). La formación del anillo continúa con la adición del *N*-1 y del *C*-2 (**2g, 2i**). En el último paso (**2j**) se cierra el anillo de seis miembros y se forma **inosín-5'-monofosfato (IMP)**.

Referencia	Producto
2a	Fosforribosilamina
2b	Glicinamida ribonucleótido
2c	Formilglicinamida ribonucleótido
2d	Formilglicinamidina ribonucleótido
2e, f	4-Carboxi-5-aminoimidazol ribonucleótido
2g, h	5-Aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido
2i	5-Formamidoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido
2j	Inosín-monofosfato (IMP)

Información adicional. La regulación de la *aspartato carbamoiltransferasa* (ACTasa) bacteriana por ATP y CTP ha sido muy bien estudiada y es descrita en la página 80. En los animales la enzima limitante de la síntesis de las pirimidinas no es la ACTasa sino la *carbamoilfosfato sintetasa*. Ésta es activada por ATP y PRPP e inhibida por UTP.

La biosíntesis de las purinas también es regulada por *inhibición por retroalimentación*: ADP y GDP inhiben la formación de PRPP a partir de ribosa-5'-fosfato. En forma similar, el paso **2a** es inhibido por AMP y GMP (p. 102).





Biosíntesis de nucleótidos

La neosíntesis de purinas y pirimidinas genera los nucleósidos-monofosfato IMP y UMP (p. 182). A partir de estos precursores se sintetizan todos los demás nucleótidos y desoxinucleótidos. La síntesis de nucleótidos a partir de la recuperación de bases es comentada en la página 180.

A. Síntesis de nucleótidos: generalidades

La síntesis de **nucleótidos purínicos** (1) parte del inosín-monofosfato **(IMP)**. La base *hipoxantina* contenida en este compuesto es transformada en dos pasos en adenina o guanina. Luego, los nucleósidos monofosfato **AMP** y **GMP** son fosforilados por *nucleósido-fosfato cinasas* [4] a los difosfatos **ADP** y **GDP**, y éstos finalmente son fosforilados por *nucleósido-difosfato cinasas* [5] a los trifosfatos **ATP** y **GTP**. Los nucleósidos-trifosfato son componentes del RNA o funcionan como coenzimas (p. 88). La conversión de los ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos ocurre a nivel de los *difosfatos* y es catalizada por una *ribonucleótido reductasa* [1] (**C**).

Las vías biosintéticas de los **nucleótidos de pirimidina** (2) son más complejas que las de las purinas. El primer producto, el **UMP**, primero es fosforilado a un difosfato y luego al trifosfato **UTP**. En primer lugar el UTP es transformado en **CTP** por la *CTP sintasa* [2]. Como los nucleótidos de la pirimidina también son reducidos a desoxirribonucleótidos a nivel de los difosfatos, el CTP primero debe ser hidrolizado por una *fosfatasa* a **CDP** antes de que se puedan obtener **dCDP** y **dCTP**.

El componente del DNA desoxitimidín-trifosfato **(dTTP)** se sintetiza en varios pasos a partir de UDP. La base timina se forma a nivel del nucleósido-monofosfato por metilación de **dUMP**. La *timidilato sintasa* [3] y su coenzima, la El componente del DNA desoxitimidín-trifosfato (dTTP) se sintetiza en varios pasos a partir de UDP. La base timina se forma a nivel del nucleósido-monofosfato por metilación de dUMP. La timidilato sintasa [3] y su coenzima, la dihidrofolato reductasa (B, enzima [8]), que son responsables de este paso, son importantes blancos de los citostáticos (p. 454).

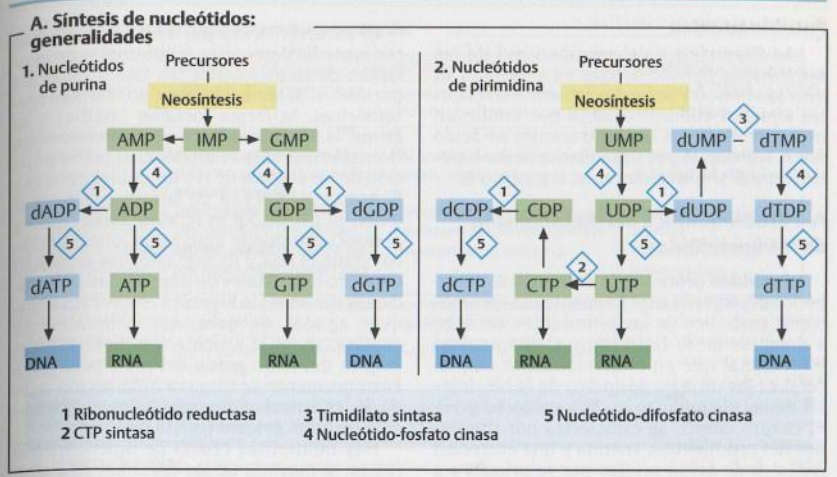
B. Metabolismo del C1

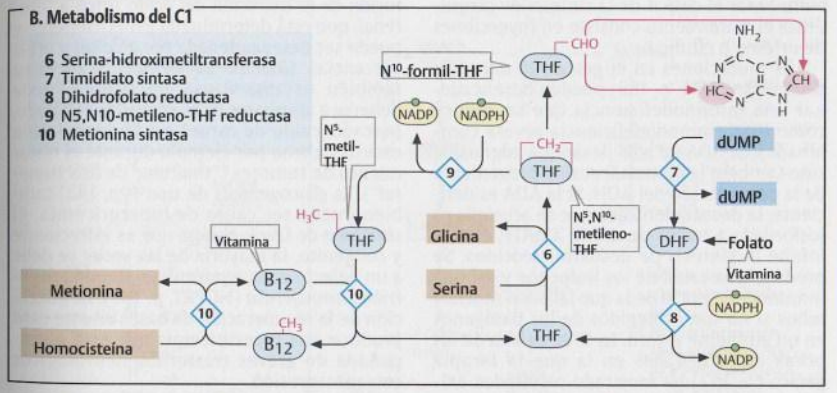
Los derivatos de la coenzima **tetrahidrofolato** (THF, p. 90) sirven como transportadores de grupos C_1 en el metabolismo de los nucleótidos y en muchas otras reacciones. Así, dos átomos de carbono del anillo purínico provienen del *N^{10}-formil-THF*. En la metilación de dUMP a dTMP por la *timidilato sintasa* [7], el grupo metilo proviene del *N^5,N^{10}-metileno-THF*. La reacción más importante para la regeneración de esta coenzima es catalizada por la *serina hidroximetiltransferasa* [6], que convierte serina en glicina. La *remetilación* de homocisteína a metionina por la *metionina sintasa* ([10], p. 176) también depende del metabolismo del C1. El grupo metilo llega a la homocisteína a partir de N^5-metil-THF a través de la *metilcobalamina* (p. 90).

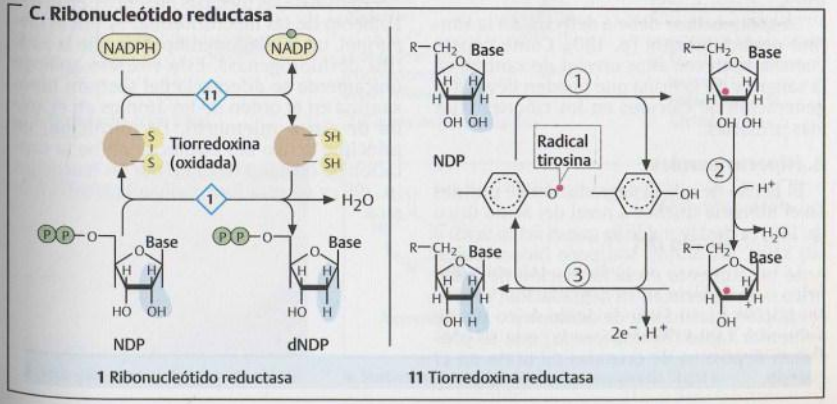
C. Ribonucleótido reductasa

El componente del DNA *2'-desoxirribosa* no es sintetizado como azúcar libre sino que se genera por reducción de ribonucleósidos-difosfato. Esta reducción de los ribonucleótidos es un proceso complejo en el que participan varias proteínas. Los equivalentes de reducción necesarios provienen del **NADPH**. Sin embargo, no son transferidos directamente de la coenzima al sustrato sino que pasan primero por una *serie redox* de varios pasos. En el primer paso la *tiorredoxina reductasa* [11], a través de un FAD unido a la enzima, reduce una pequeña proteína redox, la **tiorredoxina**. En esta reacción se rompe un puente disulfuro en la tiorredoxina. Los grupos SH generados a su vez reducen un puente disulfuro catalíticamente activo en la *ribonucleótido reductasa* [1]. Los grupos SH formados de este modo son los verdaderos dadores de electrones en la reducción de los ribonucleótidos-difosfato. Además, de la reacción también participa un **radical tirosina** de la enzima. Primero se forma un radical sustrato (1), que pierde agua y así se transforma en un radical catión (2). Finalmente, por reducción se produce el residuo desoxirribosa y el radical tirosina se regenera (3).

La regulación de la ribonucleótido reductasa es compleja. La especificidad por el sustrato y la actividad de la enzima son controlados a través de dos sitios de unión alostéricos (a y b) en la subunidad R1. El ATP y el dATP aumentan o disminuyen la actividad de la reductasas por la unión al sitio a. Otros nucleótidos interaccionan con el sitio b y cambian la especificidad de la enzima por el sustrato.







Patobioquímica

Las alteraciones del metabolismo de los nucleótidos pueden afectar su síntesis o su degradación (**A**). Son especialmente frecuentes aquellos cuadros clínicos que conllevan un aumento de las concentraciones de ácido úrico. Las causas y el tratamiento de las hiperuricemias son tratadas en el segmento **B**.

A. Patobioquímica del metabolismo de los nucleótidos

La **aciduria orótica** es la enfermedad metabólica hereditaria más frecuente del metabolismo anabólico de las pirimidinas. Se debe a defectos de la *UMP sintasa*, una enzima bifuncional que en el metabolismo animal cataliza los últimos dos pasos de la biosíntesis de las pirimidinas (p. 183, pasos 1e y 1f). El cuadro clínico se caracteriza por trastornos del crecimiento, anemia y una excreción excesiva de ácido orótico por la orina. Para compensar el déficit de la síntesis de pirimidinas el tratamiento consiste en inyecciones de uridina o citidina.

Las mutaciones en el gen de la *adenosín deaminasa* (ADA, p. 180) pueden desencadenar una inmunodeficiencia que se conoce como **IDSC** (inmunodeficiencia severa combinada). La ADA no sólo desamina adenosina sino también la *desoxiadenosina* proveniente de la degradación del ADN. Si la ADA es deficiente, la desoxiadenosina que se acumula es fosforilada a través de dAMP a dATP, el cual inhibe la síntesis de desoxinucleótidos. Se produce una caída de los linfocitos y así una inmunodeficiencia de la que fallecen muchos niños si no son protegidos de los patógenos en un ambiente estéril. La IDSC es una de las pocas enfermedades en la que la terapia génica (p. 262) ha mostrado resultados exitosos.

La **xantinuria** se debe a defectos en la *xantina deshidrogenasa* (p. 180). Como consecuencia aparecen altos niveles de xantina en la sangre y en la orina que pueden llevar a la generación de cálculos en los riñones y las vías urinarias.

B. Hiperuricemias

El hecho de que la degradación de purinas en el humano finalice a nivel del ácido úrico (p. 180) es desfavorable ya que el ácido úrico y sus sales, los uratos, son poco hidosolubles. Ante un aumento en la formación de ácido úrico o un defecto en su degradación, la concentración plasmática de ácido úrico puede aumentar tanto (*hiperuricemia*) que se producen depósitos de cristales de urato en el cuerpo.

El carácter ácido del ácido úrico no se reconoce fácilmente en la habitual representación de su estructura (**1**). Como todas las purinas, el ácido úrico tiene dos **formas tautoméricas**, la *forma lactama* (arriba) y la *forma lactima* (centro; los *tautómeros* son isómeros que sólo se diferencian por la posición de los átomos de H y los dobles enlaces). El grupo OH del C-8 de la forma lactima al tener un pk_a de 5,8 es relativamente ácido y al disociarse puede unirse con iones metálicos como el Na+ y formar sales, los **uratos**. El depósito de cristales de urato en las articulaciones durante las hiperuricemias causa ataques agudos de **gota**, que generalmente comienzan en la articulación metacarpofalángica del dedo gordo del pie ("podagra"). Posteriormente se observa inflamación aguda de las articulaciones afectadas y la formación de tofos gotosos bajo la piel.

Hay numerosas causas de hiperuricemia (**2**). En la mayoría de los casos hay una *alteración de la excreción del ácido úrico* a nivel renal, que está determinada genéticamente y puede ser desencadenada por alcohol y otras sustancias tóxicas. La *formación excesiva* también es una causa frecuente. Puede deberse a alimentos ricos en purinas (hígado, pescado, caldo de carne) o a la degradación excesiva, como por ejemplo durante el tratamiento de tumores ("*síndrome de lisis tumoral*"). La glucogenosis de tipo I (p. 142) también puede ser causa de hiperuricemia. El *síndrome de Lesch-Nyhan*, que es infrecuente y congénito, la mayoría de las veces se debe a un defecto en la *hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa* (HGPRT, p. 180). La alteración de la recuperación de bases en este caso produce una hiperuricemia que está acompañada de graves trastornos neurológicos con autoagresión.

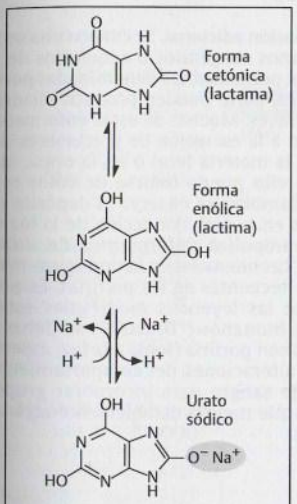
Además de las medidas dietéticas, en el tratamiento de las hiperuricemias es útil el *alopurinol*, un inhibidor competitivo de la xantina deshidrogenasa. Este sustrato análogo únicamente se diferencia del sustrato hipoxantina en el orden de los átomos en el anillo de cinco miembros. La *colchicina*, un principio activo del cólquico, inhibe la captación de cristales de urato por los leucocitos (p. 199) y de esta forma alivia la artritis crónica.

A. Patobioquímica del metabolismo de los nucleótidos

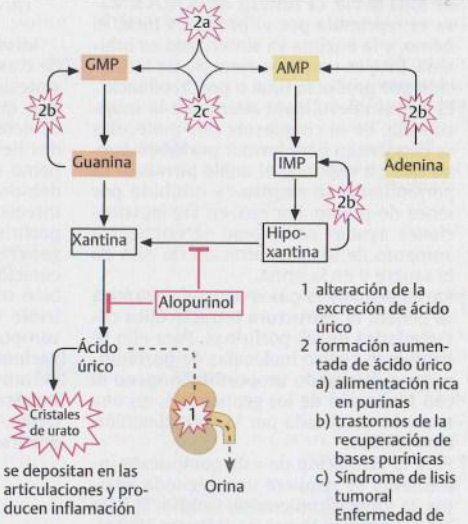
Enfermedad	Causa	Síntomas	Tratamiento
Aciduria orótica	Defectos de la OPRT/ODC[a])	Orotato en la orina, trastornos del crecimiento, anemia	Administración de uridina y citidina
Hiperuricemias			
1. Gota	Alimentación inadecuada, defectos enzimáticos, enfermedades renales	Acumulación de cristales de urato, artritis crónica	Dieta, alopurinol, antiinflamatorios
2. Síndrome de Lesch-Nyhan	Defectos de la HGPRT[b]) (recuperación de purinas)	Severa hiperuricemia, alteraciones neurológicas, autoagresión	Alopurinol, medidas de soporte
3. Síndrome de lisis tumoral	Intensa degradación de purinas luego de quimioterapia	Hiperuricemia extrema	Administración de urato oxidasa
IDSC[c])	Defectos de la adenosín deaminasa (ADA)	Inmunodeficiencia por pérdida de linfocitos	Sustitución de la ADA
Xantinuria	Defectos de la xantina deshidrogenasa	Xantinemia, cálculos renales	–

a) OPRT: orotato fosforribosiltransferasa; ODC: orotato decarboxilasa b) HGPRT: hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa c) IDSC: inmunodeficiencia severa combinada

B. Hiperuricemias

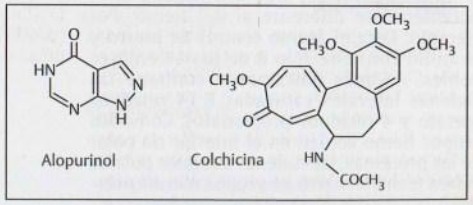


1. Formas del ácido úrico



2. Causas de hiperuricemia

3. Tofo gotoso en el dedo gordo del pie



4. Sustancias activas para la quimioterapia de la gota

Biosíntesis del hemo

El grupo hemo, un pigmento tetrapirrólico que contiene hierro, es un componente de las proteínas fijadoras de O_2 (p. 286) y una coenzima de diferentes oxidorreductasas (p. 86). La biosíntesis del hemo puede ocurrir en todas las células, pero principalmente (aproximadamente el 85%) tiene lugar en la médula ósea. Una pequeña porción es producida en el hígado. En la síntesis del hemo participan las mitocondrias y el citoplasma.

A. Biosíntesis del hemo

La síntesis del anillo tetrapirrólico comienza en la mitocondria.

[1] A partir de **succinil-CoA**, un producto intermedio del ciclo del ácido cítrico, se forma **5-aminolevulinato** (ALA) por condensación con **glicina** y posterior descarboxilación. La *ALA sintasa*, que es responsable de este paso, es la enzima limitante de toda la vía. La síntesis de la ALA sintasa es *reprimida* por el producto final, el hemo, y la enzima ya sintetizada es inhibida. Éste es un típico ejemplo de inhibición por producto final o por "feedback".

[2] El 5-aminolevulinato abandona la mitocondria. En el citoplasma dos moléculas se condensan para formar **porfobilinógeno** que ya contiene el **anillo pirrólico**. La *porfobilinógeno sintasa* es inhibida por iones de plomo. Por eso, en las *intoxicaciones agudas con plomo* se encuentra aumento de la concentración de ALA en la sangre y en la orina.

[3] En los siguientes pasos de la vía sintética se genera la **estructura tetrapirrólica** característica de las porfirinas. Para ello se combinan cuatro moléculas de porfobilinógeno formando **uroporfobilinógeno III** con liberación de los grupos NH_2 en una reacción catalizada por la *hidroximetilbilano sintasa*.

[4] Para la formación de este compuesto intermedio se requiere una segunda enzima, la *uroporfirinógeno III sintasa*. Si falta esta enzima se forma un isómero "falso", el uroporfirinógeno I.

El tetrapirrol del uroporfirinógeno III es notablemente diferente al del hemo. Por ejemplo, falta el átomo central de hierro y el anillo contiene sólo 8 de los 11 enlaces dobles. Además únicamente contiene las cadenas laterales saturadas R (4 residuos acetato y 4 residuos propionato). Como los grupos hemo actúan en el interior no polar de las proteínas, las cadenas laterales polares deben transformarse en grupos menos polares.

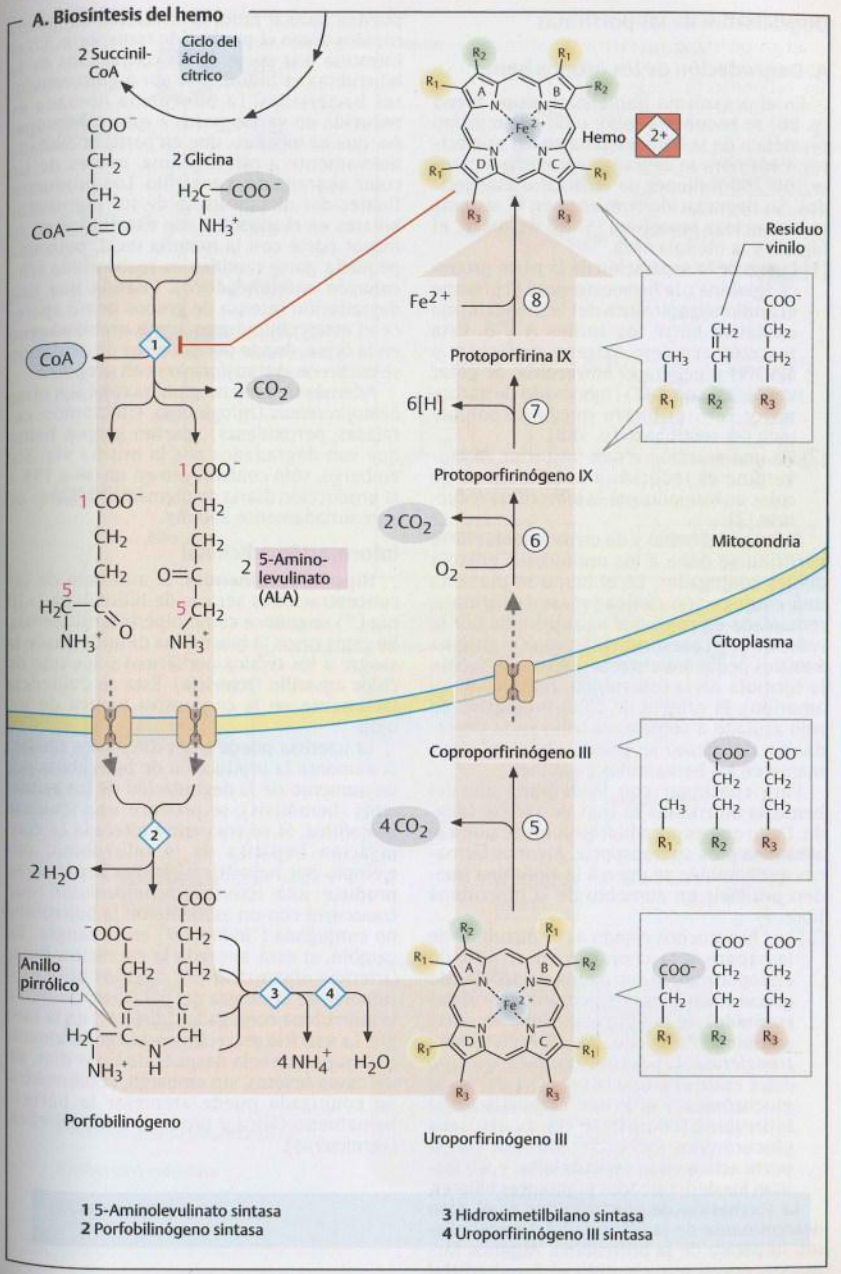
[5] En primer lugar los cuatro residuos de acetato (R1) son descarboxilados a grupos metilo. El **coproporfirinógeno III** que se forma vuelve a entrar en las mitocondrias. Los siguientes pasos son catalizados por enzimas que se localizan en la *membrana mitocondrial interna*.

[6] Dos de los grupos propionato (R_2) son convertidos en residuos vinilo por una oxidasa. Luego de la formación de **protoporfirinógeno IX** concluye la modificación de las cadenas laterales.

[7] En el siguiente paso se forma por nuevas oxidaciones el sistema conjugado de electrones π de la **protoporfirina IX.**

[8] Finalmente se incorpora hierro bivalente al anillo. Para esto también hay una enzima especial, la *ferroquelatasa*. El hemo o *Fe-protoporfirina IX* formado de este modo se encuentra por ejemplo en la hemoglobina y en la mioglobina (p. 344) en donde está unida en forma no covalente, y en diferentes oxidorreductasas (p. 226).

Información adicional. Se conoce una serie de trastornos congénitos o adquiridos de la síntesis de porfirinas, las denominadas **porfirias**, que en parte pueden producir cuadros clínicos graves. Muchas de estas enfermedades llevan a la excreción de precursores del hemo en la materia fecal o en la orina, que debido a ello puede teñirse de color rojo intenso. También se observa el depósito de porfirinas en la piel. Por acción de la luz se generan ampollas deformantes de difícil curación. Las alteraciones neurológicas también son frecuentes en las porfirias. Es probable que las leyendas medievales sobre vampiros humanos ("Drácula") se deban a pacientes con porfiria (fobia a la luz, aspecto extraño, alteraciones del comportamiento, ingesta de sangre para incorporar grupos hemo, lo que mejora notablemente algunas porfirias).



Degradación de las porfirinas

A. Degradación de los grupos hemo

En el organismo humano el **grupo hemo** (p. 86) se encuentra sobre todo como grupo prostético de la hemoglobina en los eritrocitos. Cada hora se degradan aproximadamente 100-200 millones de eritrocitos envejecidos. Su degradación comienza en el sistema mononuclear fagocítico (SMF) del bazo, el hígado y la médula ósea.

[1] Luego de la separación de la parte proteica (globina), la *hemooxigenasa* [1] rompe el anillo tetrapirrólico del hemo en forma oxidativa entre los anillos A y B. Esta reacción requiere oxígeno molecular y NADPH y genera la **biliverdina**, de color verde, así como CO (monóxido de carbono) y Fe^{2+}. El hierro queda disponible para ser reutilizado (p. 388).

[2] En una reacción redox posterior, la biliverdina es reducida a la **bilirrubina**, de color anaranjado, por la *biliverdina reductasa* [2].

El color del hemo y de otros *sistemas de la porfirina* se debe a los numerosos enlaces dobles conjugados. En el hemo se presenta una conjugación cíclica (véase la fórmula, remarcada en rojo) que es suprimida por la reacción [1]. La reacción [2] rompe el sistema π en dos pequeños sistemas separados (véase la fórmula de la bilirrubina, remarcado en amarillo). El cambio de color progresivo de rojo azulado a verde a amarillo en la degradación del hemo se puede observar fácilmente en los hematomas en la piel.

Para continuar con la degradación del hemo, la bilirrubina es transportada al hígado. Dado que es poco hidrosoluble se une a la **albúmina** para su transporte. Algunos fármacos que también se unen a la albúmina pueden producir un aumento de la bilirrubina libre.

[3] Los hepatocitos captan a la bilirrubina de la sangre y la conjugan en el retículo endoplasmático con ayuda del **UDP ácido glucurónico** a monoglucurónidos y **diglucurónidos** de la bilirrubina, que son más solubles. Para ello, la *UDP-glucuronil transferasa* [3] forma uniones de tipo éster entre el grupo OH del C-1 del ácido glucurónico y el grupo carboxilo de la bilirrubina (compárese con p. 316). Los glucurónidos son excretados por transporte activo en la **vesícula biliar** y allí forman los denominados **pigmentos biliares**.

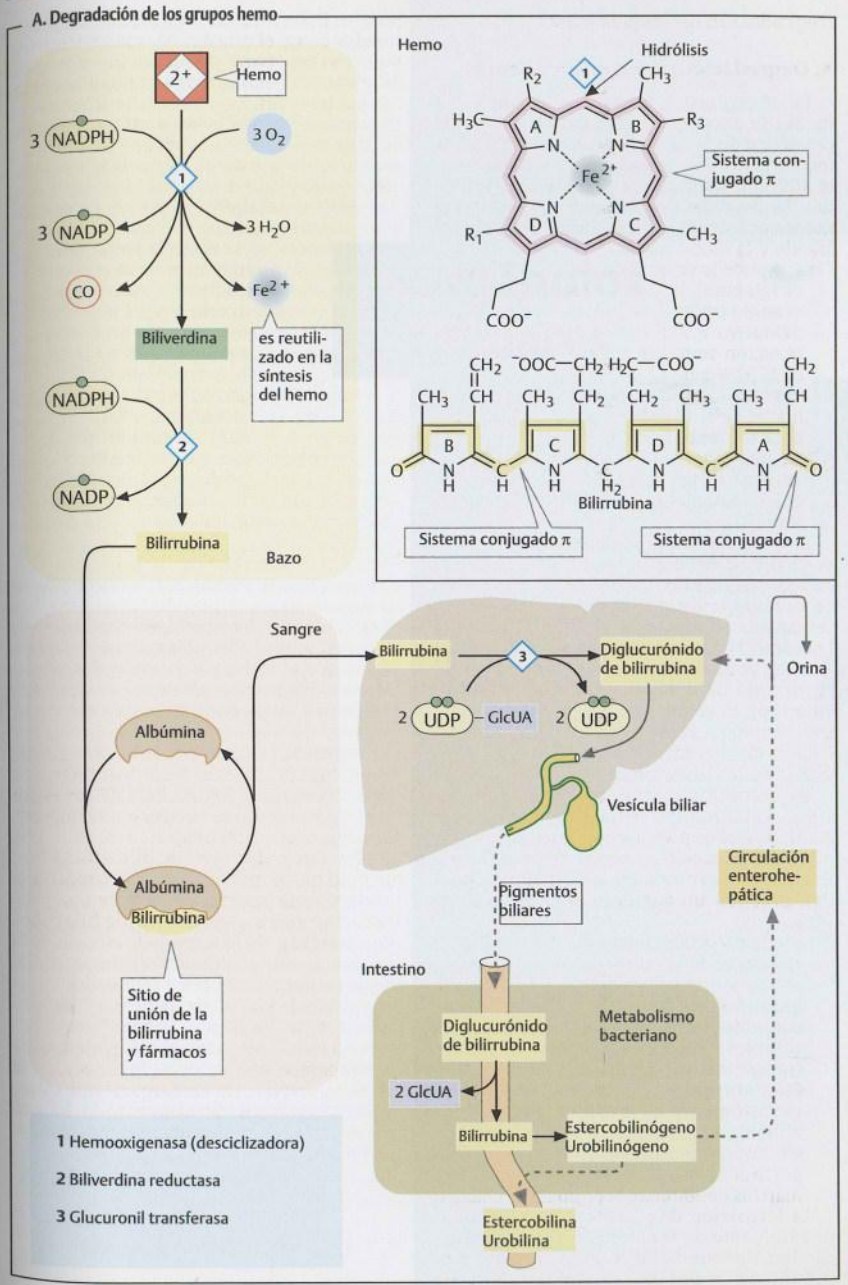
La formación de glucurónidos es el paso determinante de la velocidad del metabolismo hepático de la bilirrubina. Algunos fármacos, como por ejemplo el **fenobarbital** pueden inducir tanto la formación de glucurónidos como el proceso de transporte. En el intestino una parte de los conjugados de la bilirrubina es hidrolizada por β-*glucuronidasas* bacterianas. La bilirrubina liberada es reducida en varios pasos a **estercobilinógeno**, que es incoloro, que en parte es oxidado nuevamente a estercobilina, que es de un color anaranjado a amarillo. Los productos finales del metabolismo de los pigmentos biliares en el intestino son excretados en su mayor parte con la materia fecal, pero una pequeña parte también es reabsorbida (*circulación enterohepática*). Cuando hay una degradación intensa de grupos hemo aparece el estercobilinógeno como **urobilinógeno** en la orina, donde por procesos de oxidación se oscurece al transformarse en **urobilina**.

Además de la hemoglobina también otras *hemoproteínas* (mioglobina, citocromos, catalasas, peroxidasas) aportan grupos hemo que son degradados por la misma vía. Sin embargo, sólo contribuyen en un 10 a 15% a la producción diaria de pigmentos biliares de aproximadamente 250 mg.

Información adicional

Hiperbilirrubinemias. El aumento de las concentraciones séricas de bilirrubina (>10 $mg \cdot L^{-1}$) se conoce como hiperbilirrubinemia. En estos casos la bilirrubina difunde desde la sangre a los tejidos periféricos y los tiñe de color amarillo (**ictericia**). Ésta se evidencia fácilmente en la conjuntiva blanca de los ojos.

La ictericia puede tener diferentes causas: Si aumenta la producción de bilirrubina por un aumento de la degradación de los eritrocitos (hemólisis), se produce una ictericia *hemolítica*. Si se encuentra alterada la conjugación hepática de la bilirrubina, por ejemplo por hepatitis o cirrosis hepática, se produce una ictericia *hepatocelular*, que transcurre con un aumento de la bilirrubina no conjugada (“*indirecta*”) en la sangre. En cambio, si está alterada la excreción biliar (*ictericia obstructiva* por cálculos biliares o tumores de la cabeza del páncreas) aumenta la bilirrubina conjugada (“*directa*”) en la sangre. La *ictericia del recién nacido* generalmente desaparece sola después de unos días. En los casos severos, sin embargo, la bilirrubina no conjugada puede atravesar la barrera hematoencefálica y producir daño cerebral (*kernicterus*).



Orgánulos celulares

Estructura de las células

La célula es la unidad constitutiva de los organismos.

A. Comparación entre los procariotas y los eucariotas

Los organismos vivientes actuales se pueden clasificar en dos grandes grupos, los procariotas y los eucariotas. Los representantes de los **procariotas** son las bacterias (*eubacterias y arquibacterias*), que casi en su totalidad son organismos unicelulares con un tamaño de pocos µm (10^{-6} m). Entre los **eucariotas** figuran los *hongos*, las *plantas* y los *animales*; algunos de estos organismos son unicelulares y otros pluricelulares. Los eucariotas pluricelulares están formados por diversos tipos de células con funciones especializadas. Las células eucariotas son mucho más grandes que las procariotas (su relación en volumen es de aproximadamente 2.000:1). La característica diferencial más importante respecto a las células procariotas consiste en que poseen un **núcleo celular**.

Los eucariotas son más especializados y complejos que los procariotas en su estructura y en sus funciones. Las células eucariotas están estructuradas en *compartimentos* (véase luego). El metabolismo y las síntesis de macromoléculas se distribuyen en estos espacios de reacción y están regulados en forma independiente. En los procariotas estos procesos están organizados de manera más simple y acoplados en espacios más reducidos.

Aunque el almacenamiento y la posterior transmisión de la información genética se desarrollan según los mismos principios en los eucariotas y los procariotas, también en este tema existen diferencias. El DNA de los eucariotas está constituido por moléculas lineales largas, con 10^7 a 10^{10} *pares de bases* (pb), de los cuales sólo una pequeña parte se utiliza para informaciones genéticas. En los eucariotas los *genes* (20.000-50.000 por genoma) están interrumpidos por regiones no codificadoras (*intrones*). El DNA de los eucariotas se localiza en el núcleo celular y allí forma la cromatina, junto con las histonas y otras proteínas (p. 234).

El DNA de los procariotas tiene forma de anillo, es mucho más corto (hasta $5 \cdot 10^6$ pb) y se localiza en el citoplasma. Es utilizado casi por completo para el almacenamiento de información genética y no contiene intrones.

B. Estructura de una célula animal

En el hombre existen por lo menos 200 tipos celulares diferentes. La ilustración muestra las estructuras básicas de una célula animal en un esquema muy simplificado. Los datos sobre la proporción de los compartimentos respecto del volumen celular total (porcentaje representado en amarillo) y su frecuencia por célula (en azul) corresponden al *hepatocito* (célula hepática) de los mamíferos. La célula eucariota está subdividida por un sistema de membranas. Hacia el exterior, la célula está delimitada por la **membrana plasmática**. Dentro de la célula hay un gran espacio con muchos componentes disueltos, el **citoplasma**. Otras membranas separan el interior de la célula en *compartimentos* (cámaras cerradas). Estas cámaras delimitadas por membranas con funciones específicas reciben el nombre de **orgánulos celulares**.

El orgánulo más grande es el **núcleo celular** (p. 204), que es bien visible con el microscopio óptico. El **retículo endoplasmático** (RE) es un sistema membranoso cerrado, formado por cavidades y tubos aplanados (p. 216 y ss.) que está unido a la membrana externa del núcleo. El **aparato de Golgi** es otro orgánulo formado por membranas que se asemeja a un paquete de capas apiladas (p. 216 y ss.). Los **endosomas** y los **exosomas** son compartimentos de forma sacular (vesículas) que participan en el intercambio de sustancias de la célula con el exterior (p. 214). Las **mitocondrias** que tienen el tamaño aproximado de una bacteria (p. 206) son especialmente importantes para el metabolismo celular. Por otra parte, los **lisosomas** (p. 224) y los **peroxisomas** (p. 226) son orgánulos más pequeños con forma de esfera y funciones especiales. Todo el interior de la célula está atravesado por un armazón constituido por proteínas: el **citoesqueleto** (p. 198 y ss.).

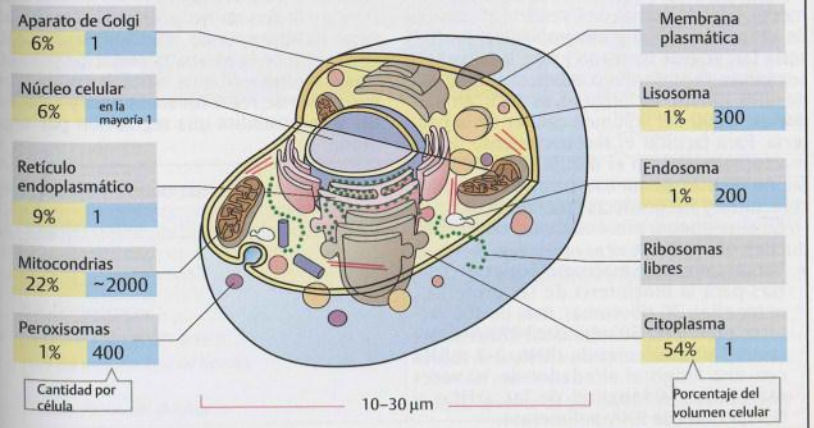
Las células de las plantas contienen además plástidos, por ejemplo, los **cloroplastos** en los que se produce la fotosíntesis. Dentro de las células vegetales se halla una gran **vacuola** llena de líquido. Las células de las plantas tienen una **pared celular** rígida formada por polisacáridos y proteínas al igual que los hongos y las bacterias.

El citoplasma es la parte de la célula que está situada entre la membrana plasmática y el núcleo celular. Cuando la membrana plasmática es eliminada mediante delicadas manipulaciones con *detergentes* o con *fuerzas cortantes*, los orgánulos pueden ser aislados gradualmente por medio de la *centrifugación*. La solución clara remanente se denomina **citosol**.

A. Comparación entre procariotas y eucariotas

Procariotas	Eucariotas
Organismos	
Eubacterias Arquibacterias	Hongos Plantas Animales
1-10 µm	10-100 µm
Formas de organización	
Unicelular	Unicelular o pluricelular
Orgánulos, citoesqueleto, compartimentalización celular	
Ausente	Presentes, complejos y especializados
DNA	
Pequeño, en forma de anillo, carece de intrones, plásmidos	Grande, situado en el núcleo y con muchos intrones
RNA: síntesis y maduración	
Proceso simple, en el citoplasma	Proceso complicado que se produce en el núcleo celular
Proteínas: síntesis y maduración	
Proceso simple, acoplado con la síntesis del RNA	Síntesis complicada que tiene lugar en el citoplasma y en el retículo endoplasmático rugoso
Metabolismo	
Anaerobio o aerobio, muy adaptable	Predominantemente aerobio, compartimentado
Endocitosis y exocitosis	
No hay	Hay diferentes formas

B. Estructura de una célula animal



Componentes celulares y citoplasma

La bacteria gram negativa *Escherichia coli* (*E. coli*) normalmente es un microorganismo simbiótico inocuo que habita en el intestino de los mamíferos. La estructura y las propiedades de este microorganismo son muy bien conocidas. En las técnicas genéticas la *E. coli* es utilizada con frecuencia (p. 256 y ss.).

A. Componentes de una célula bacteriana

Una sola célula de *E. coli* tiene un **volumen** de aproximadamente 0,88 μm^3. Una sexta parte de este volumen corresponde a las membranas y al DNA (el denominado *"nucleoide"*). El resto del espacio intracelular se llama **citoplasma** (no "citosol", p. 194).

El componente principal de *E. coli*, al igual que el de todas las células, es el **agua** (70%). Los componentes restantes son **macromoléculas** (proteínas, aminoácidos, polisacáridos), **iones inorgánicos** y **moléculas orgánicas pequeñas**. Entre las macromoléculas las proteínas ocupan la mayor parte (representan cerca del 55% del peso seco de la célula). Si tomamos en consideración una serie de suposiciones sobre la distribución y el tamaño de las proteínas (PM promedio 40 kDa) se puede calcular que en el citoplasma de *E. coli* hay unas 250.000 moléculas de proteínas. En las células eucariotas se estima que el número de moléculas de proteínas es de varios millones.

B. Una mirada al interior de una célula bacteriana

La ilustración de la página opuesta permite observar un esquema del **citoplasma** de *E. coli* con un aumento de aproximadamente 1 millón de veces. Observado con ese aumento, un solo átomo de C tendría el tamaño de un grano de sal y una molécula de ATP sería tan grande como un grano de arroz. El segmento representado muestra una arista de unos 100 nm de longitud, es decir, alrededor de 1/600 del volumen celular de la bacteria. Para facilitar el reconocimiento de las macromoléculas en el dibujo se excluyeron las moléculas pequeñas como el agua, los cofactores y los productos metabólicos.

En el segmento presentado del citoplasma pueden observarse:

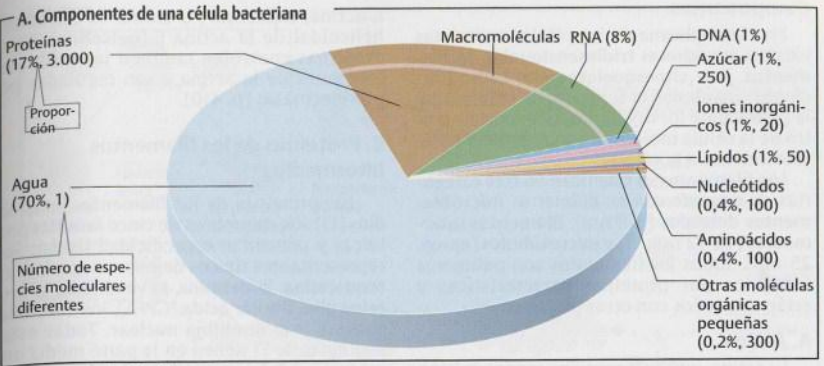
- Varios cientos de **macromoléculas** necesarias para la biosíntesis de las proteínas, entre ellas, 30 ribosomas, más de 100 factores proteicos, 30 aminoacil-tRNA-sintetasas, 340 moléculas de tRNA, 2-3 mRNA con una longitud alrededor de 10 veces mayor que la longitud de las aristas y 6 moléculas de RNA-polimerasa.
- Aproximadamente otras 330 moléculas enzimáticas, entre ellas, 100 enzimas de la glucólisis y 100 enzimas del ciclo del ácido cítrico.
- **Moléculas orgánicas pequeñas,** en número de 30.000, con un PM de 100-1000 Da, como por ejemplo metabolitos del metabolismo intermedio y coenzimas; estas moléculas pequeñas se hallan representadas con un aumento de 10 veces en el inserto inferior derecho del recuadro **B**.
- Por último, unos 50.000 **iones inorgánicos**. El resto es agua.

La imagen muestra que el citoplasma es un compartimento compacto lleno de macromoléculas y de moléculas orgánicas pequeñas. Debido a la alta concentración de macromoléculas, el citoplasma tiene consistencia tipo gel. La distancia entre las moléculas orgánicas es escasa y sólo están separadas por unas pocas moléculas de agua.

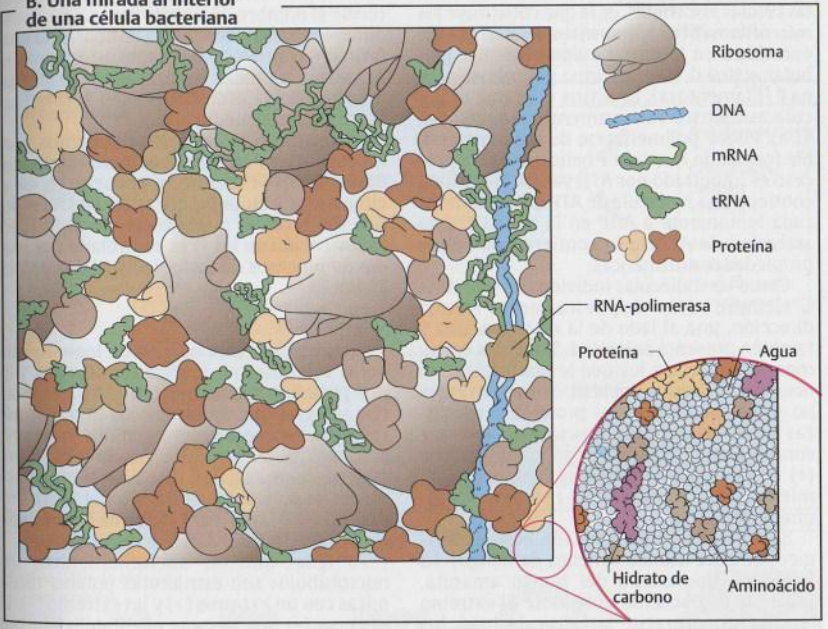
C. Propiedades importantes del citoplasma

El citoplasma de los eucariotas, con más del 50% del volumen celular, representa el compartimento celular más importante. Se trata del *espacio de reacción central de la célula*, donde ocurren –a menudo mediante interacción con otros compartimentos– muchas vías del metabolismo intermedio, por ejemplo, la **glucólisis**, la **vía del monofosfato de hexosa**, la mayor parte de la **gluconeogénesis**, el **metabolismo del glucógeno** y la **síntesis de ácidos grasos**. También la biosíntesis de las proteínas (la **traducción**, p. 248 y ss.) tiene lugar en el citoplasma. Por el contrario, las vías catabólicas como la degradación de los ácidos grasos, el ciclo del ácido cítrico y la denominada fosforilación oxidativa se localizan en las mitocondrias (p. 206). Por medio de la compartimentación (división espacial) son evitados ciclos improductivos entre vías de reacción anabólicas y catabólicas y se posibilita una regulación por separado.

A. Componentes de una célula bacteriana



B. Una mirada al interior de una célula bacteriana



C. Funciones importantes del citoplasma

Vías de reacción	Función
Traducción	Biosíntesis de proteínas en los ribosomas
Glucólisis	Degradación de la glucosa a piruvato o a lactato
Gluconeogénesis	Glucólisis
Biosíntesis de ácidos grasos	Degradación del palmitato de la Acetil-CoA
Vía del monofosfato de hexosa	Síntesis de NADPH, transformación mutua entre hexosas y pentosas
Metabolismo del glucógeno	Almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno

Componentes

En el citoplasma de las células eucariotas existen **armazones tridimensionales de filamentos**. Este **citoesqueleto** tiene como funciones: mantener la forma de la célula, fijar la posición de los orgánulos, transportar dentro de la célula moléculas y agregados y darle movimiento a la célula.

Los filamentos se clasifican en tres categorías *de acuerdo con su diámetro*: **microfilamentos** delgados (5-8 nm), **filamentos intermedios** (10-12 nm; FI) y **microtúbulos** (aprox. 25 nm). Todos los filamentos son polímeros formados por proteínas características y están asociados con otras proteínas.

A. Actina

La actina, que es la proteína más común en las células eucariotas, es la que constituye los **microfilamentos** (*filamentos de actina*). Se encuentra en la forma monomolecular globular **actina G**, y en la forma polimérica **actina F** (filamentosa). La actina G es una molécula asimétrica relativamente pequeña (42 kDa). Puede polimerizarse de modo reversible formando la actina F helicoidal. Este proceso es impulsado por ATP, ya que la actina G contiene una molécula de **ATP** que es hidrolizada lentamente a ADP en la actina F. Esta actividad de *ATPasa* le confiere a la actina propiedades enzimáticas.

Como las moléculas individuales de actina G siempre están dispuestas en la misma dirección, una al lado de la otra, la actina F también presenta *polaridad*. Tiene dos extremos diferentes en los que la polimerización ocurre a distinta velocidad. Si los extremos no son estabilizados por proteínas específicas (como en las fibras musculares), ante una concentración crítica de actina G el **extremo (+)** de la actina F crece en forma continua, mientras que el **extremo (-)** se degrada simultáneamente.

Este proceso puede ser inhibido experimentalmente usando venenos de hongos. La **faloidina**, un veneno del hongo amanita, inhibe la degradación uniéndose al extremo (-). Por el contrario, las **citocalasinas**, los venenos de acción citostática de los mohos, bloquean la polimerización uniéndose al extremo (+).

Proteínas asociadas con la actina. En el citoplasma existen más de 50 clases de proteínas que se unen específicamente a las actinas G y F. Su adición puede servir para: controlar el "pool" de actina (p. ej., la **profilina**), influir sobre la velocidad de polimerización de la actina G (**villina**), estabilizar los extremos de la cadena de actina F (**fragina, β-actinina**), conectar los filamentos entre sí o con otros componentes celulares (**villina, α-actina, espectina**) o alterar la estructura helicoidal de la actina F (**gelsolina**). Estas proteínas controlan también las múltiples funciones de la actina y son reguladas por proteincinasas (p. 410).

B. Proteínas de los filamentos intermedios

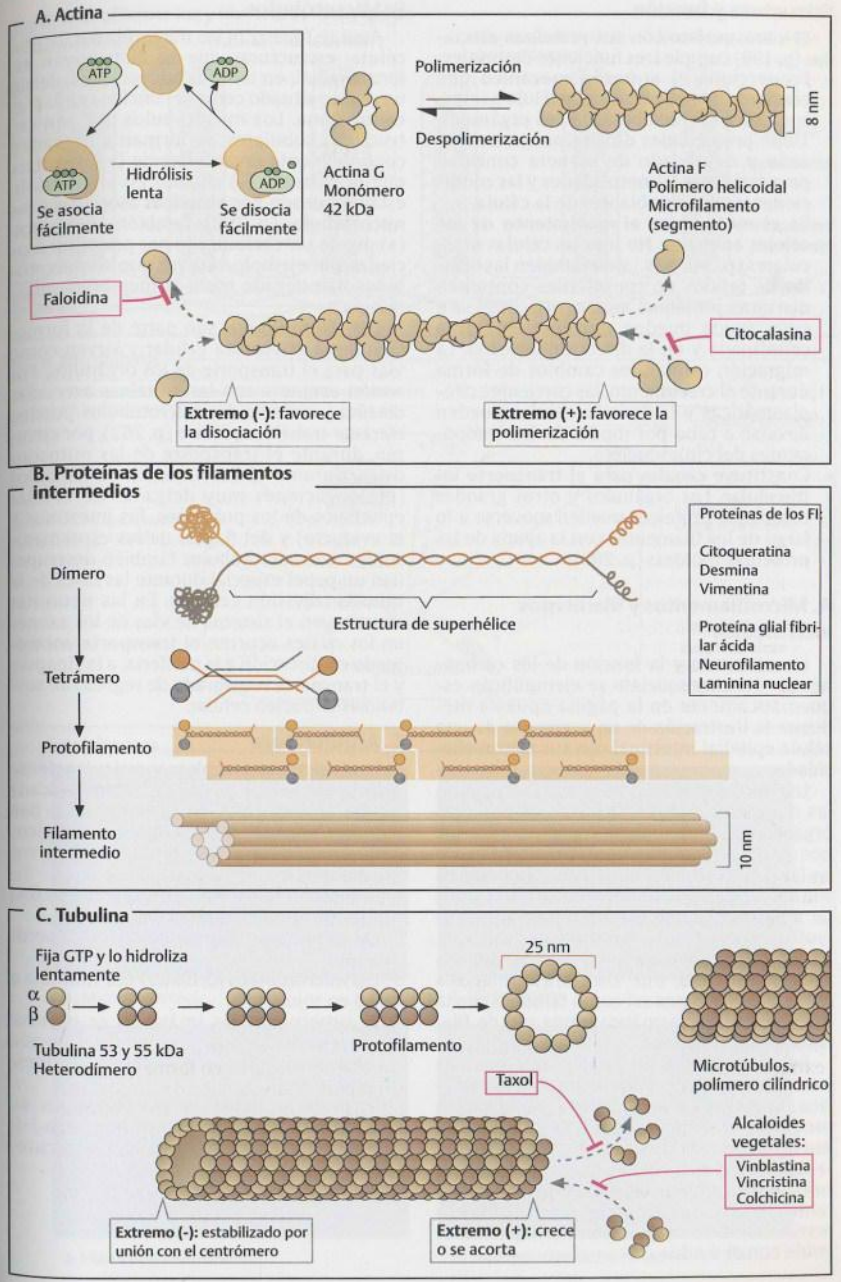
Las proteínas de los **filamentos intermedios** (FI) son miembros de cinco familias proteicas y presentan especificidad tisular. Son representantes típicos de esta categoría la **citoqueratina**, la **desmina**, la **vimentina**, la **proteína glial fibrilar ácida** (GPFA), los **neurofilamentos** y la **laminina nuclear**. Todas estas proteínas de FI tienen en la parte media una estructura básica similar a un bastón que recibe el nombre de *superhélice* (p. 58). Como dímeros se unen de manera antiparalela para formar tetrámeros y mediante un apilamiento cabeza a cabeza se forman los **protofilamentos**. Ocho protofilamentos forman un filamento intermedio.

Al contrario de los microfilamentos y de los microtúbulos, los monómeros proteicos libres de los FI casi no se encuentran en el citoplasma y su polimerización produce polímeros estables que carecen de polaridad. La formación de los FI es controlada por medio de procesos de fosforilación / desfosforilación.

C. Tubulina

Los componentes básicos de los **microtúbulos** tubuliformes son las **tubulinas** α y β, dos proteínas globulares (PM 53 y 55 kDa), que se agregan para formar los heterodímeros α y β, los que a su vez se polimerizan para constituir protofilamentos lineales y un complejo de forma anular. Este último crece por medio de polimerización adicional hasta formar un tubo largo. Para cada una de las espiras se necesitan 13 dímeros de tubulina.

Al igual que los microfilamentos, los microtúbulos son estructuras polares dinámicas con un extremo (+) y un extremo (-). El extremo (-) casi siempre es estabilizado por una unión con el **centrosoma**, mientras que el extremo (+) muestra **inestabilidad dinámica**. Puede alargarse en forma lenta o acortarse rápidamente. En ello desempeña un papel el **GTP**, que es fijado por los microtúbulos e hidrolizado paulatinamente hasta GDP. Diversas **proteínas asociadas con los microtúbulos** (PAM) pueden interactuar con éstos y así controlar su estructura y su función.



Estructura y función

El citoesqueleto con sus proteínas asociadas (p. 198) cumple tres funciones esenciales:

- Proporciona el **armazón mecánico** que confiere su forma típica a la célula e intercomunica las membranas y los orgánulos. Tiene propiedades dinámicas; es sintetizado y degradado de manera continua para satisfacer las necesidades y las condiciones vitales cambiantes de la célula.
- Es el **motor para el movimiento** de las células animales. No sólo las células musculares (p. 340 y ss.) sino también las células de tejidos no contráctiles contienen distintas *proteínas motoras* (p. 202) con cuya ayuda pueden moverse en forma coordinada y en la dirección deseada. La migración celular, los cambios de forma durante el crecimiento, las corrientes citoplasmáticas y la división celular pueden llevarse a cabo por medio de los componentes del citoesqueleto.
- Constituye **canales para el transporte intracelular.** Los orgánulos y otros grandes complejos proteicos pueden moverse a lo largo de los filamentos con la ayuda de las proteínas motoras (p. 202).

A. Microfilamentos y filamentos intermedios

La estructura y la función de los componentes del citoesqueleto se ejemplifican esquemáticamente en la página opuesta mediante la ilustración de un segmento de una célula epitelial intestinal con sus **microvellosidades.**

Los **microfilamentos** de *actina F* atraviesan las microvellosidades en forma de manojos organizados. Están vinculados unos con otros por medio de proteínas asociadas con la actina (p. 198), sobre todo mediante la *fimbrina* y la *villina*. La *calmodulina* y una *ATPasa* similar a la miosina unen lateralmente a los microfilamentos con la membrana plasmática. La *fodrina*, otra proteína asociada con los microfilamentos, une las fibras de actina entre sí en las bases así como también con la membrana citoplasmática y una red de **filamentos intermedios.**

En este ejemplo los microfilamentos tienen una función predominantemente estática. En otros casos la actina participa en procesos dinámicos como la contracción muscular (p. 340 y ss.), la migración celular, la fagocitosis por células del sistema inmunológico y la formación de microespigas y lamelipodios (seudópodos) y en el proceso acrosomal durante la fusión del espermatozoide con el óvulo.

B. Microtúbulos

Aquí se muestran los **microtúbulos** de una célula, estructuras que se distribuyen en forma radial, en todas las direcciones, desde un centro situado cerca del núcleo celular: el **centrosoma.** Los microtúbulos que son estructuras tubulares, se forman y degradan continuamente en su extremo (+), mientras que el extremo (-) situado en el centríolo está bloqueado por **proteínas asociadas a los microtúbulos** (p. 198). También el extremo (+) puede ser estabilizado por proteínas asociadas, por ejemplo, una vez que los microtúbulos han llegado hasta la membrana plasmática.

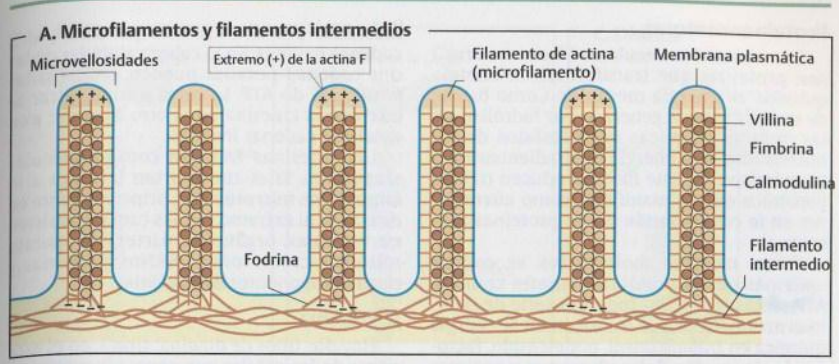
Los microtúbulos son parte de la formación de la estructura celular y sirven como vías para el transporte de los orgánulos. Por acción conjunta con las proteínas asociadas *dineína* y *cinesina*, los microtúbulos pueden efectuar trabajo mecánico (p. 202), por ejemplo, durante el transporte de las mitocondrias, durante el movimiento de los cilios (prolongaciones muy delgadas de células epiteliales de los pulmones, los intestinos y el oviducto) y del flagelo de los espermatozoides. Los microtúbulos también desempeñan un papel especial durante las fases de la mitosis (división celular). En las neuronas constituyen el sistema de vías de los axones en los cuales ocurren el **transporte anterógrado** en dirección a la periferia, a la sinapsis, y el **transporte retrógrado** de regreso de sustancias al núcleo celular.

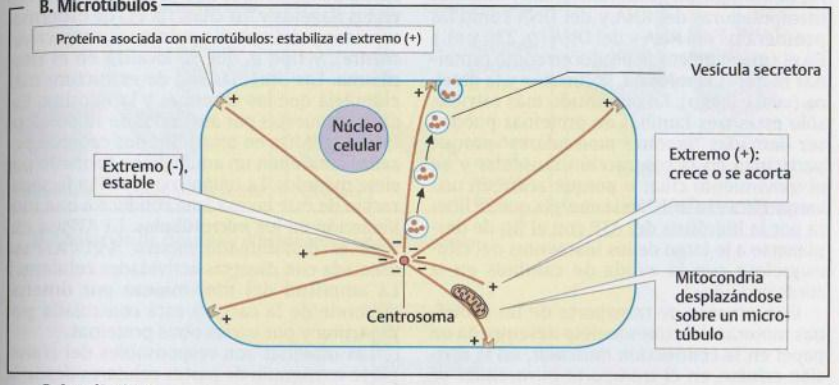
C. Arquitectura

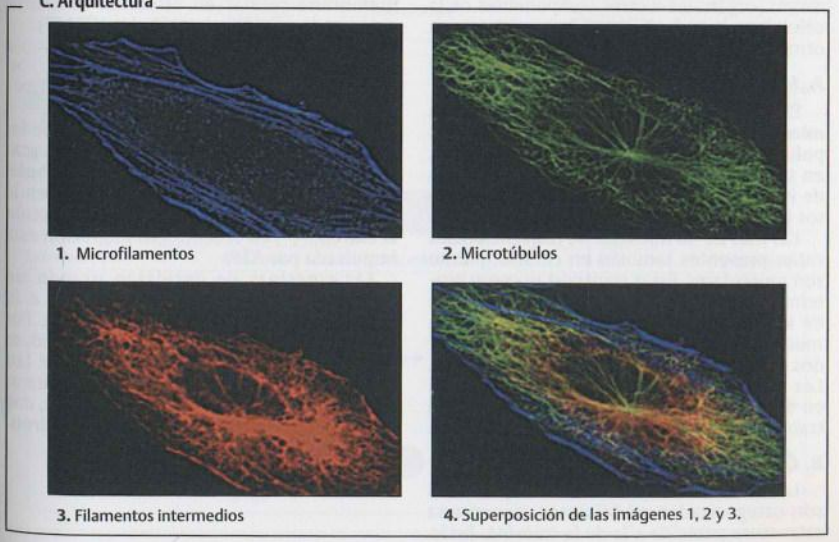
La estructura compleja y reticular densa del citoesqueleto puede ser ejemplificada con un hepatocito humano, en el cual se han podido visualizar tres componentes típicos del citoesqueleto con ayuda de reactivos fluorescentes:

1 Los **microfilamentos** formados por actina F muestran fluorescencia *azul.*
2 Los **filamentos intermedios** en color *verde* y
3 Los **microtúbulos** formados por tubulina α y β en rojo.
4 Al superponer las imágenes se observa con particular claridad la distribución diferencial de los componentes del citoesqueleto.

Los microtúbulos se extienden en su mayor parte desde un centro (extremo [-]) próximo al núcleo celular (centro oscuro) hacia la periferia (extremo [+]).







Proteínas motoras

Los **motores moleculares** (*"nanomotores"*) son proteínas que transforman la energía química en energía mecánica. Como fuente de energía usan la generada por hidrólisis de las uniones químicas de trifosfatos de los nucleósidos o la energía de gradientes electroquímicos. De este modo producen trabajo mecánico que se manifiesta como *alteraciones en la conformación* de las proteínas motoras.

Como motores moleculares se conoce –además de las proteínas *rotantes* como la **ATP-sintasa** (p. 122)– toda una serie de sistemas enzimáticos que transforman la energía química en *trabajo lineal*, por ejemplo, **factores de elongación de los ribosomas** y enzimas manipuladoras del RNA y del DNA como las polimerasas del RNA y del DNA (p. 236 y ss.). En el citoesqueleto se producen como proteínas motoras la **miosina**, la **cinesina** y la **dineína** (véase luego). En un sentido más estricto, sólo estas tres familias de proteínas pueden ser llamadas *"motores moleculares"* porque participan en la contracción muscular y en el movimiento ciliar o porque acarrean una **carga**. Para eso utilizan la energía que se libera por la hidrólisis del ATP con el fin de desplazarse a lo largo de los filamentos del citoesqueleto con la ayuda de cambios en la conformación.

Este proceso de transporte de las proteínas motoras del citoesqueleto desempeña un papel en la *contracción muscular*, en la *división celular*, en el *transporte intracelular de cargas* (orgánulos u otros componentes de la célula), en la *endocitosis*, en la *exocitosis* y en otros procesos.

A. Miosina

El motor clásico del citoesqueleto es la **miosina** de las fibras musculares (p. 340). Sus polímeros proveen la *contracción muscular*, en tarea conjunta como filamentos gruesos de **miosina**, por interacción con los filamentos finos de **actina** (microfilamentos).

Las más de 40 **miosinas no convencionales** están presentes también en células que no son musculares. Éstas transportan como proteínas motoras *singulares* una carga a lo largo de los filamentos de actina. La ilustración muestra una miosina de **tipo V,** formada por dos cadenas pesadas y dos cadenas livianas. Las miosinas no convencionales participan en la movilidad celular, la endocitosis, el transporte de vesículas y la citocinesis.

B. Cinesinas

Las cinesinas, cuyos muchos exponentes son categorizados en 14 clases, tienen una estructura parecida a la de la miosina. Están formadas por dos cadenas pesadas y dos cadenas livianas. En la cabeza globular de las dos cadenas pesadas pueden estar fijadas moléculas de ATP. La carga a transportar se une con la cinesina en el otro extremo, con ayuda de cadenas livianas.

Las cinesinas trabajan como moléculas singulares. Ellas transportan la carga a lo largo de los **microtúbulos**, principalmente en dirección al extremo (+); las cargas consisten en vesículas, orgánulos, partes del aparato mitótico, cromosomas, ARNm, proteínas y otros componentes de la célula.

C. Dineína

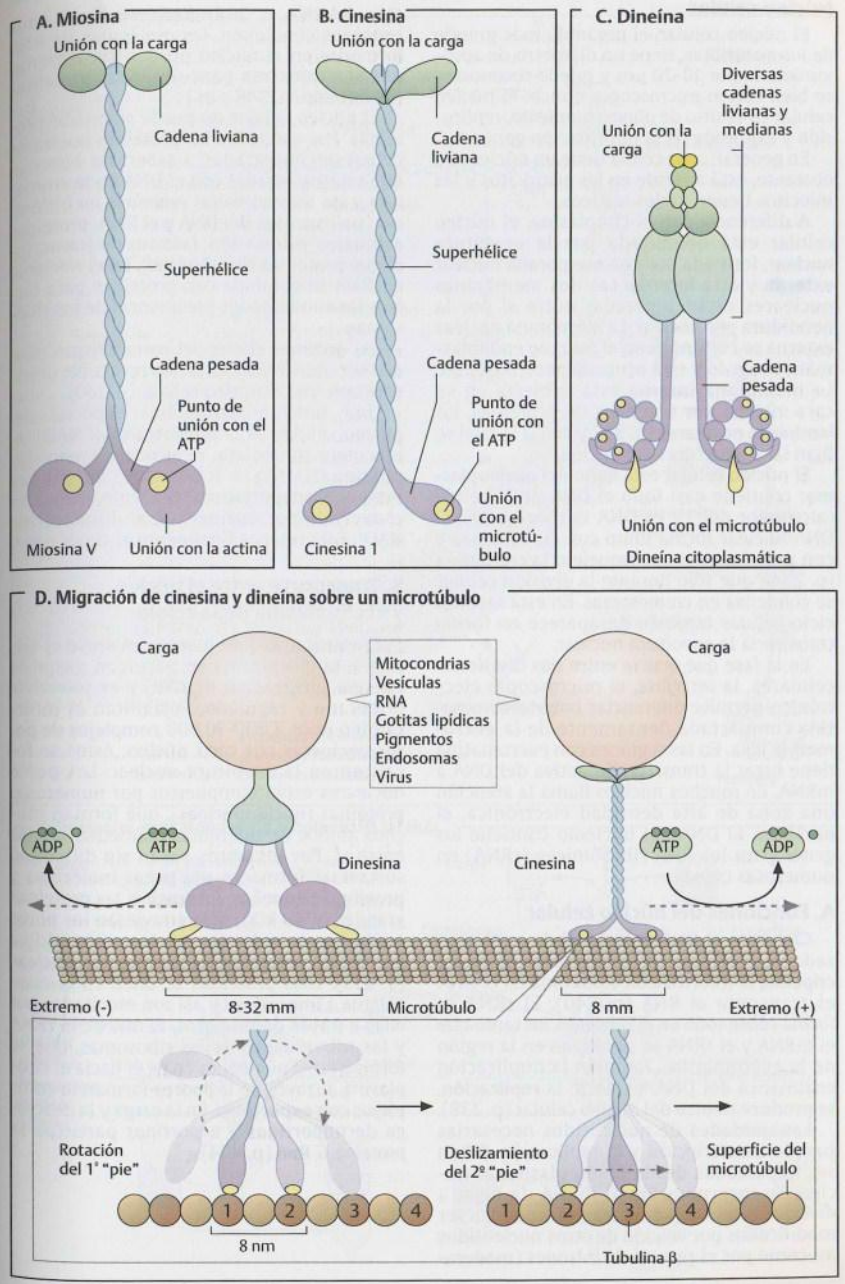
Hay dos tipos de dineína: tipo 1, en el **axonema** de las células que genera movimiento en los flagelos y los cilios (p. ej., de espermatozoides y del epitelio pulmonar, respectivamente), y tipo 2, que se localiza en el **citoplasma**. Las dineínas son de estructura más compleja que las cinesinas y la miosina. Están compuestas por alrededor de 12 polipéptidos (1,5 MDa en total). Sus dos cadenas pesadas contienen un anillo plano formado por siete módulos. La unión con el ATP y la separación de éste en esa área conduce a una movilización en los **microtúbulos**. La ATPasa exhibe el denominado *motivo AAA* (**A**TPasa **a**sociada con diversas **a**ctividades celulares). La amplitud del movimiento por dineína depende de la carga y está controlada por **dinactina** y por varias otras proteínas.

Las dineínas son responsables del transporte retrógrado de partes celulares desde la membrana celular en dirección al centro organizador de los microtúbulos (COMT).

D. Migración de cinesina y dineína en los microtúbulos

La ilustración muestra la forma en que las proteínas motoras **cinesina** y **dineína** acarrean una carga a lo largo de un **microtúbulo**, la cinesina en dirección al extremo (+) en la periferia de la célula y la dineína en dirección al extremo (-) en el centro. La migración está impulsada por ATP.

Las cinesinas de desplazan usando un mecanismo tipo *"mano sobre mano"* a lo largo del microtúbulo (parte inferior). Por cada "paso" que dan, de 8 nm de longitud, es hidrolizada una molécula de ATD a ADP. Los "pasos" que dan las dineínas citoplasmáticas tienen una longitud de entre 8 y 32 nm, con dependencia de la carga. Para eso se hidroliza una molécula de ATP.



Núcleo celular

El núcleo celular, el orgánulo más grande de los eucariotas, tiene un diámetro de aproximadamente 10-20 µm y puede reconocerse bien con el microscopio óptico. El núcleo celular es el sitio de *almacenamiento*, *replicación* y *expresión* de la información genética.

En general, cada célula tiene un núcleo; no obstante, está ausente en los eritrocitos y los miocitos tienen varios núcleos.

A diferencia con el citoplasma, el núcleo celular está delimitado por la **envoltura nuclear**, formada por una **membrana nuclear externa** y otra **interna**. Las dos membranas nucleares están separadas entre sí por la hendidura perinuclear. La membrana nuclear externa se continúa con el retículo endoplasmático rugoso y está ocupada por ribosomas. La membrana interna está cubierta en su cara interna por una capa de proteínas, las **lamininas nucleares** (p. 352 y ss.), a la cual se fijan las estructuras del núcleo.

El núcleo celular está lleno del **nucleoplasma**; contiene casi todo el **DNA** de la célula (alrededor del 1% es DNA mitocondrial). El DNA nuclear forma junto con las histonas y con proteínas del citoesqueleto la **cromatina** (p. 234), que sólo durante la división celular se condensa en *cromosomas*. En esta fase del ciclo celular también desaparece en forma transitoria la envoltura nuclear.

En la fase que ocurre entre dos divisiones celulares, la *interfase*, el microscopio electrónico permite diferenciar la **heterocromatina** compactada densamente de la **eucromatina** laxa. En las regiones con eucromatina tiene lugar la *transcripción* activa del DNA a mRNA. En muchos núcleos llama la atención una zona de alta densidad electrónica, el **nucléolo**. El DNA del nucléolo contiene los genes para los RNA ribosómicos (rRNA) en numerosas copias.

A. Funciones del núcleo celular

Casi todo el RNA de una célula es sintetizado en el núcleo. En este proceso de **transcripción**, la información contenida en el DNA es transcrita al RNA (p. 240). El rRNA se forma sobre todo en el nucléolo, en tanto que el mRNA y el tRNA se sintetizan en la región de la eucromatina. También la duplicación enzimática del DNA, es decir, la **replicación**, se produce dentro del núcleo celular (p. 238).

Las unidades de nucleótidos necesarias para la transcripción y la replicación deben ser importadas desde el citoplasma al núcleo. Su incorporación al mRNA da lugar a diversos productos primarios que pueden ser modificados por adición de otros nucleótidos así como por el recorte de intrones (**maduración del RNA**, p. 244). Recién cuando estos procesos concluyen, las moléculas de RNA formadas en el núcleo pueden ser exportadas al citoplasma para sintetizar proteínas (**traducción**, p. 248 y ss.).

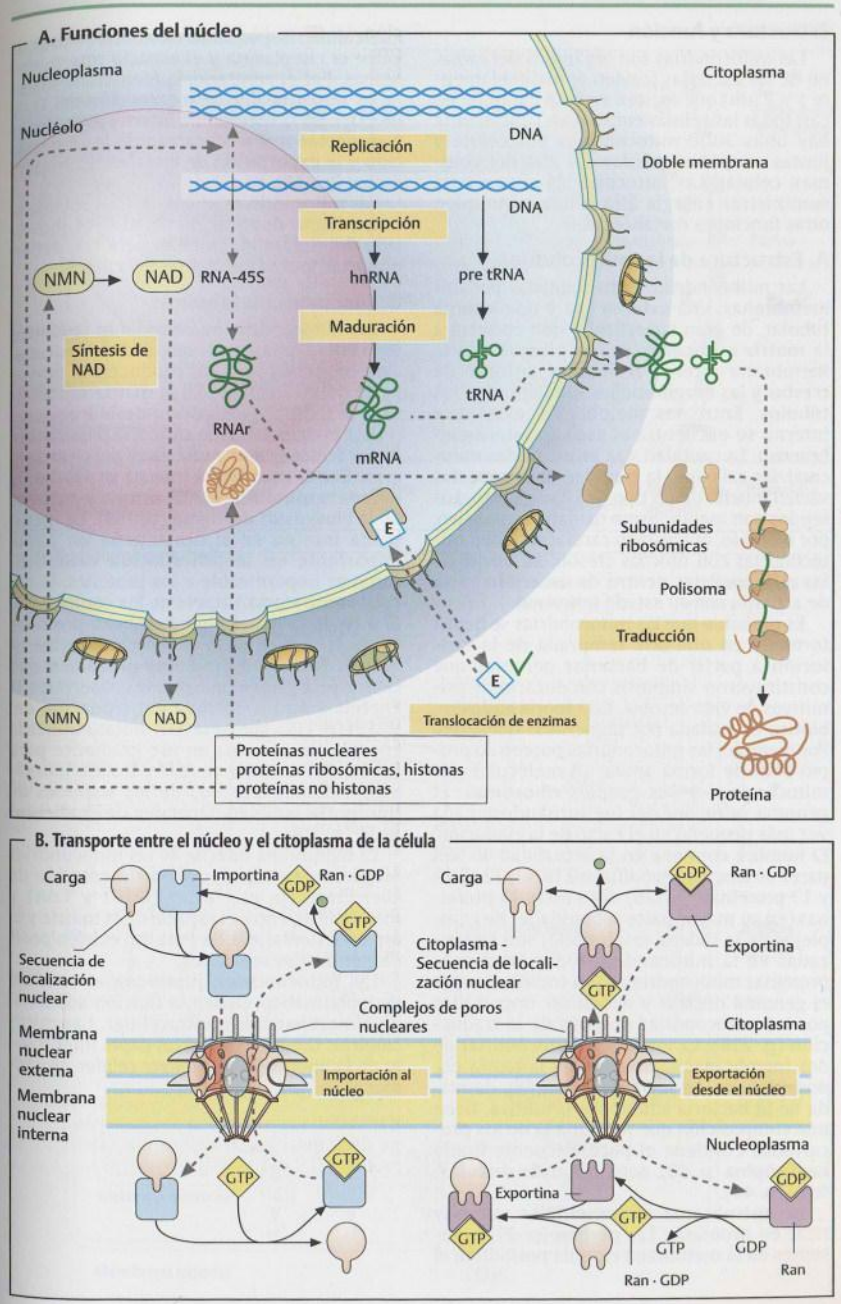
El núcleo celular no puede sintetizar proteínas. Por eso todas las **proteínas nucleares** deben ser importadas, a saber: las *histonas*, que están asociadas con el DNA en la cromatina y las denominadas *proteínas no histónicas* (polimerasas del DNA y el RNA, proteínas auxiliares y de sostén, factores de transcripción y proteínas ribosómicas). En el nucléolo el rRNA se combina con proteínas para formar las subunidades precursoras de los ribosomas.

Las **enzimas claves** del metabolismo pueden ser transferidas en forma reversible desde el citoplasma al núcleo celular (p. 140).

Una función metabólica especial del núcleo celular es la **biosíntesis del NAD⁺**. El precursor inmediato, el *nicotinato mononucleótido* (NMN^+) se forma en el citoplasma pero es transportado al nucléolo, donde es convertido por enzimas en el dinucleótido NAD^+. Éste retorna finalmente al citoplasma.

B. Transporte entre el núcleo y el citoplasma de la célula

El intercambio de materiales entre el núcleo y el citoplasma se hace con gasto de energía (utilización de **GTP**) y es selectivo, orientado y regulado. Posibilitan el intercambio unos 1.000-10.000 **complejos de poros nucleares** por cada núcleo; éstos se localizan en la envoltura nuclear. Los poros nucleares están compuestos por numerosas proteínas (**nucleoporinas**), que forman muchos anillos de diferentes diámetros unidos entre sí. Por los poros pasan sin dificultad sustancias formadas por pocas moléculas y proteínas pequeñas. En cambio, las proteínas grandes (> 40 kDa) sólo atraviesan los poros nucleares cuando su cadena polipeptídica posee una **secuencia de localización nuclear** (p. 218). Esas proteínas se unen en el citoplasma a **importinas** y así son escoltadas por ellas a través de los poros. El mRNA, el rRNA y las subunidades de los ribosomas, que se forman en el núcleo, salen de él hacia el citoplasma a través de los poros formando complejos con **exportinas**. En la carga y la descarga de *importinas* y *exportinas* participa la *proteína G* **Ran** (p. 404).



Estructura y función

Las mitocondrias son orgánulos del tamaño de las bacterias (miden aproximadamente 1 × 2 µm) que existen en gran cantidad en casi todas las células eucariotas. Típicamente hay unas 2000 mitocondrias por célula y juntas ocupan alrededor del 25% del volumen celular. Las mitocondrias sirven para suministrar energía a la célula y cumplen otras funciones metabólicas.

A. Estructura de las mitocondrias

Las mitocondrias están rodeadas por dos membranas, una **externa** lisa y una **interna** tubular, de gran superficie y que encierra a la **matriz mitocondrial**. Los pliegues de la membrana interna reciben el nombre de **crestas** y las evaginaciones tubulares son los **túbulos**. Entre las membranas externa e interna se encuentra el **espacio intermembranoso**. La cantidad y la forma de las mitocondrias así como la cantidad de sus crestas varían mucho de un tipo de célula a otro. Los tejidos con metabolismo oxidativo intensivo, por ejemplo, el músculo cardíaco, tienen mitocondrias con muchas crestas. La forma de las mitocondrias dentro de un tejido varía de acuerdo con su estado funcional.

Es probable que las mitocondrias se hayan formado en una fase temprana de la evolución a partir de bacterias aerobias que constituyeron simbiosis con eucariotas primitivos de vida aerobia. Esta **teoría endosimbiótica** es avalada por numerosos hallazgos. Por ejemplo, las mitocondrias poseen su propio **DNA** de forma anular (4 moléculas por mitocondria) y sus propios **ribosomas**. El genoma mitocondrial fue tornándose cada vez más pequeño en el curso de la evolución. El hombre contiene en la actualidad 16.569 pares de bases que codifican 2 rRNA, 22 tRNA y 13 proteínas (p. 126). Sólo estas 13 proteínas (en su mayor parte subunidades de complejos de la cadena respiratoria) son sintetizadas en la mitocondria; todas las demás proteínas mitocondriales son codificadas por el genoma nuclear y deben ser importadas por las mitocondrias después de la traducción (p. 218). La envoltura mitocondrial de dos membranas también avala la teoría endosimbiótica. La membrana interna, derivada de la bacteria simbiótica primitiva, tiene una composición que recuerda la de los procariotas. Contiene el poco frecuente lípido **cardiolipina** (p. 40), pero casi nada de colesterol (p. 46).

Las membranas mitocondriales son muy ricas en proteínas. Las **porinas** (p. 212) presentes en la membrana externa posibilitan el intercambio de pequeñas moléculas (< 10 kDa) entre el citoplasma y el espacio intermembranas. Por el contrario, la membrana interna es impermeable (con excepción del O_2 y de CO_2). En la membrana interna numerosos **transportadores** se encargan de la importación y la exportación de metabolitos importantes (p. 118).

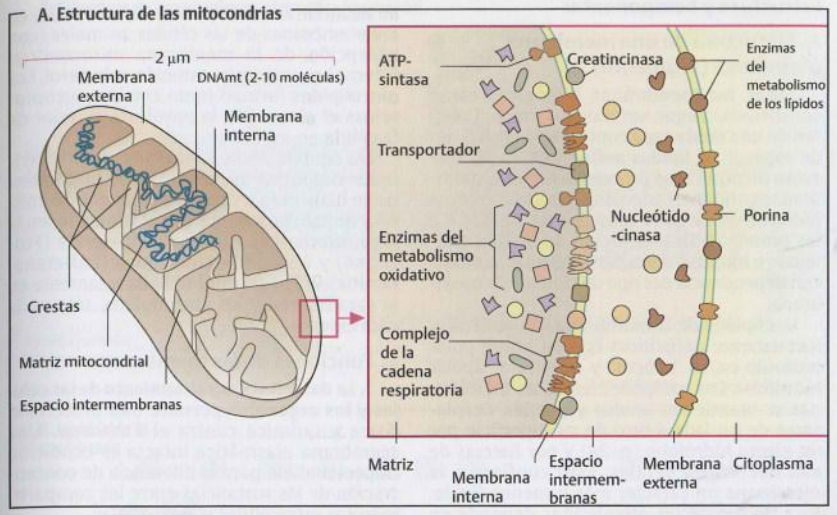
Las mitocondrias se multiplican solamente mediante duplicación de su DNA y división del orgánulo. Empero, para eso deben importar muchas proteínas del citosol.

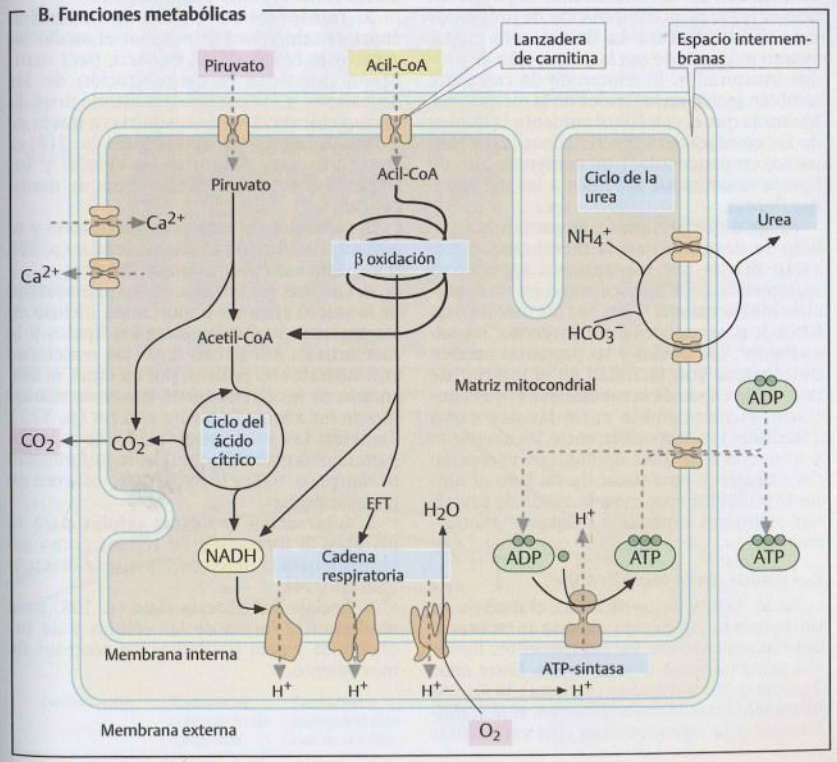
B. Funciones metabólicas

Las mitocondrias se consideran la *fábrica de la célula*, porque por medio de la **fosforilación oxidativa** (p. 120) producen la mayor parte del ATP celular. En la matriz mitocondrial se localizan la **piruvato-deshidrogenasa** (PDH), el **ciclo del ácido cítrico,** la **β-oxidación** de los ácidos grasos y una parte del **ciclo de la urea**. Con la membrana interna se asocian la **cadena respiratoria,** la **ATP-sintasa** y enzimas de la **biosíntesis del hemo** (p. 188). La membrana interna en sí desempeña un papel importante en la fosforilación oxidativa: como es impermeable a los protones, la cadena respiratoria a través de los complejos I, III y IV de la matriz, que bombean protones desde la matriz hacia el espacio intermembranas, forma un **gradiente protónico** que la atraviesa y por el que puede conservarse la energía química liberada por oxidación del NADH (p. 118). Luego, la ATP-sintasa utiliza la energía almacenada en ese gradiente para formar ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico. Además, algunos de los **sistemas de transporte** también dependen de gradientes de H^+ (p. 118).

La membrana interna de las mitocondrias asegura una perfecta compartimentación de coenzimas (p. ej., NAD^+, NADH y CoA) y metabolitos, entre el espacio de la matriz y el espacio citoplasmático. Para eso existen *pools de metabolitos* separados.

Las mitocondrias, junto con el retículo endoplasmático, tienen la función adicional de **almacenar calcio** intracelular. Las mitocondrias también tienen un papel importante en la **apoptosis**, la "*muerte celular programada*" (p. 448).





Estructura y componentes

A. Estructura de una membrana plasmática (segmento)

Todas las membranas biológicas están constituidas según un modelo único. Constan de una **doble capa** continua de unos 5 nm de espesor de **lípidos anfipáticos** en las que están incorporadas **proteínas**. Algunas membranas contienen además en la capa externa **hidratos de carbono** unidos a los lípidos o a las proteínas. La proporción de lípidos, proteínas e hidratos de carbono es muy variable, con dependencia del tipo de célula y de membrana.

Los **lípidos de la membrana** son *moléculas* fuertemente *anfipáticas* con un grupo polar hidrófilo en su *"cabeza"* y una *"cola"* apolar hidrófoba. Los componentes de las membranas se mantienen unidos y pueden desplazarse de un lado a otro de su superficie por un efecto hidrófobo (p. 24) y por fuerzas de van der Waals débiles. Esto confiere a la membrana un carácter más o menos fluido. Esta **fluidez** de las membranas depende en primer lugar de la composición de los lípidos y de la temperatura. La fluidez será mayor cuanto más grande sea la proporción de lípidos insaturados. El contenido de *colesterol* también incide en la fluidez de la membrana. Mientras que el colesterol aumenta la fluidez de las membranas semicristalinas (estrechamente empaquetadas), un contenido alto de lípidos insaturados *solidifica* a las membranas fluidas.

Al igual que los lípidos, las proteínas también se desplazan en la membrana. Si no están fijadas por mecanismos específicos nadan en la capa lipídica como en una solución bidimensional y por eso las membranas biológicas se conocen también como **"mosaico fluido"**. Los lípidos y las proteínas pueden desplazarse con facilidad *en el interior* de una de las capas de la membrana. Por el contrario, el intercambio entre las dos capas (**"flip/flop"**) es imposible entre las proteínas y muy difícil para los lípidos, con excepción del colesterol. Para pasar de un lado al otro los fosfolípidos requieren la ayuda de proteínas auxiliares especiales (*"flipasas"* translocadoras).

B. Lípidos de la membrana

En la ilustración se muestra el modelo de un pequeño segmento de una membrana. Los **fosfolípidos** son los componentes lipídicos principales de la membrana. Entre ellos figuran la *fosfatidilcolina* (lecitina), la *fosfatidiletanolamina*, la *fosfatidilserina*, el *fosfatidilinositol* y la *esfingomielina* (sus estructuras se encuentran en la p. 40 y ss.). Además, en las membranas de las células animales (con excepción de la membrana mitocondrial interna) se encuentra también **colesterol**. Los **glucolípidos** forman junto con las glucoproteínas el **glucocáliz**, la envoltura exterior de la célula.

Los lípidos de la membrana están distribuidos de forma asimétrica. En la hoja externa se halla mayor cantidad de fosfatidil-colina y de esfingomielina. Por el contrario, en la hoja interna hay más fosfatidil-serina (Ftd-serina) y fosfatidil-etanolamina (Ftd-etanolamina). El Ftd-inositol se halla solamente en la cara interna y los glucolípidos, sólo en la cara externa.

C. Funciones de las membranas

1. La **delimitación y aislamiento de las células y los orgánulos** permite una protección física y química contra el ambiente. Una membrana plasmática intacta es condición imprescindible para la diferencia de concentración de las sustancias entre los compartimientos intracelular y extracelular.

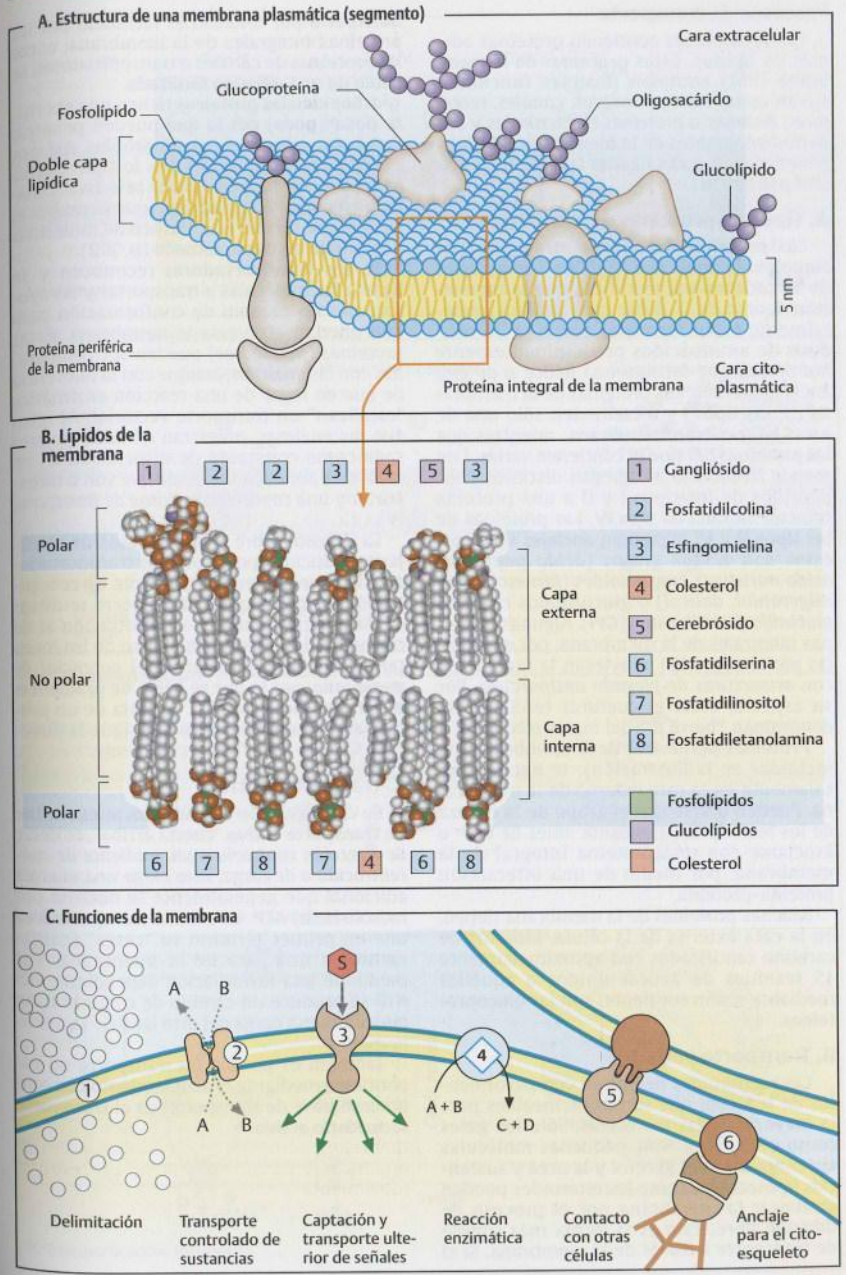
2. Transporte controlado de sustancias. Indispensable para determinar el *medio interno* y la *homeostasis*, es decir, para mantener constante la concentración de las sustancias y los parámetros fisiológicos. El transporte selectivo de sustancias a través de poros, canales y transportadores (p. 212) es necesario para delimitar las células y los orgánulos por medio del sistema de membranas.

3. Captación de señales extracelulares y su ulterior conducción al núcleo celular (p. 398 y ss.), así como la emisión de señales.

4. Catálisis enzimática. En las membranas se localizan enzimas importantes, incluso en las regiones limítrofes entre los lípidos y la fase acuosa. Allí tienen lugar las reacciones con sustratos no polares, por ejemplo, *la biosíntesis de los lípidos* (p. 154) y el *metabolismo de los xenobióticos no polares* (p. 322). También las reacciones más importantes para la obtención de energía, la *fosforilación oxidativa* (p. 108) y la *fotosíntesis*, ocurren en las membranas.

5. Interacción con otras células para la fusión y la formación de tejidos como así también para la unión con la matriz extracelular (p. 214).

6. Anclaje del citoesqueleto (p. 198) para mantener la forma de las células y de los orgánulos y para posibilitar los procesos de movimiento.



Procesos de transporte

Las membranas contienen proteínas además de lípidos. Estas **proteínas de la membrana** (PM) cumplen diversas funciones: sirven como *transportadoras*, *canales*, *receptores*, *enzimas* o *proteínas estructurales* y son partes integrantes de la membrana (*PM integrales*) o bien están ligadas laxamente a ésta (*PM periféricas*).

A. Tipos de proteínas de la membrana

Las **proteínas integrales** atraviesan por completo la doble capa lipídica. Las regiones de las cadenas polipeptídicas, que se encuentran dentro de la doble capa lipídica, generalmente están formadas por 20 a 25 residuos de aminoácidos predominantemente *hidrófobos* que forman una *hélice α de giro hacia la derecha*. Las proteínas de la membrana de los **tipos I** y **II** contienen sólo una de estas **hélices transmembrana**, mientras que las proteínas del **tipo III** contienen varias. Con menos frecuencia se agregan distintos polipéptidos de los tipos I y II a una proteína transmembrana de **tipo IV**. Las proteínas de los **tipos V** y **VI** presentan **anclajes lipídicos**; éstos son ácidos grasos (*ácido palmítico, ácido mirístico*), isoprenoides (*farnesol, geranilgeraniol, dolicol*) o glucolípidos como el *glucosilfosfatidilinositol* (**GPI**). Algunas proteínas integrales de la membrana, por ejemplo, las *porinas* (p. 212) atraviesan la membrana con *estructuras de plegado antiparalelo*. Por su aspecto, estas estructuras terciarias se denominan **"barril β"** (del inglés *β barrel*).

Proteínas periféricas de la membrana (no incluidas en la ilustración): se encuentran solamente en la cara externa de la membrana. Pueden unirse con el grupo de la cabeza de los fosfolípidos mediante iones de CA^{2+} o asociarse con una proteína integral de la membrana, por medio de una interacción proteína-proteína.

Muchas proteínas de la membrana tienen, en la cara externa de la célula, hidratos de carbono ramificados con aproximadamente 15 residuos de azúcar unidos a aquéllas mediante unión covalente: son las **glucoproteínas**.

B. Transporte pasivo

Las membranas delimitan compartimientos de reacción que son impermeables para la mayoría de las moléculas. Sólo los gases como el O_2, N_2 y NH_3, pequeñas moléculas sin carga como el glicerol y la urea y sustancias liposolubles como los esteroides pueden atravesar la membrana por el proceso de **difusión libre**. Ésta es la forma más simple de transporte a través de la membrana. Si el transporte por difusión es facilitado por las proteínas integrales de la membrana, como las proteínas de canales o transportadoras, se habla de una **difusión facilitada**.

1. Los **canales proteicos** tienen una abertura polar (**poro**) por la que pueden penetrar iones y otros compuestos hidrófilos. Así, por ejemplo, existen canales por los que ciertos iones pueden pasar en forma selectiva (**canales iónicos**, p. 402) y **porinas**, que permiten el paso más o menos inespecífico de moléculas por debajo de cierto tamaño (p. 212).

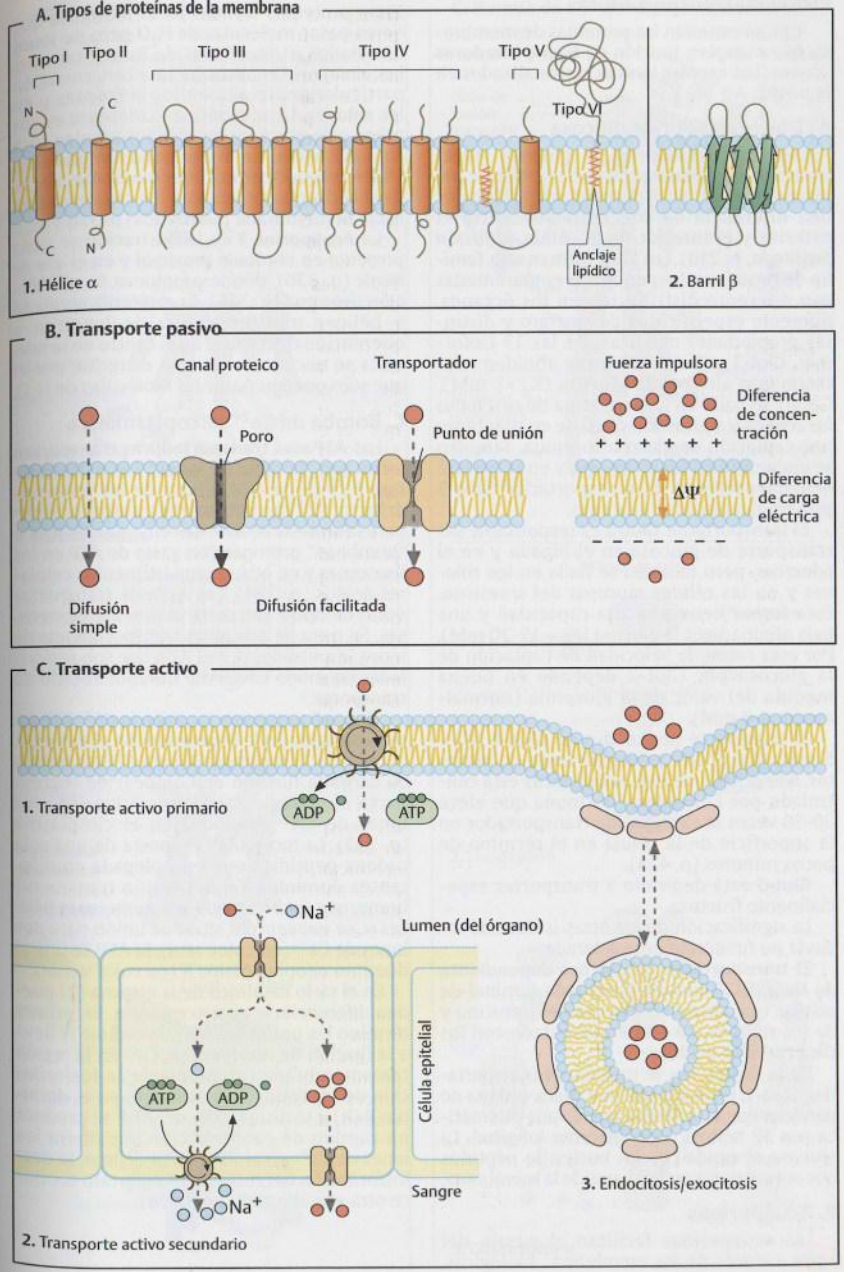
2. Los **transportadores** reconocen y se ligan a las moléculas a transportar y las ayudan con un cambio de conformación para que puedan atravesar la membrana. Estas proteínas (*permeasas*) pueden ser comparadas con las enzimas, aunque con la diferencia de que en lugar de una reacción enzimática "catalizan" un transporte vectorial. Al igual que las enzimas, muestran *afinidad* (expresada como constante de disociación K_d en $mol \cdot L^{-1}$) por cada molécula que van a transportar y una *capacidad máxima de transporte* (V).

La difusión libre y los procesos de transporte inducidos por proteínas transportadoras siempre siguen un *gradiente de concentración*, es decir, que el transporte se dirige desde el sitio de mayor concentración al de concentración menor. En el caso de los iones también tiene importancia el *potencial de membrana*, por lo que se habla de **gradientes electroquímicos** (p. 108). Se trata de un proceso de **transporte pasivo** que sigue la dirección "cuesta abajo" de un gradiente.

C. Transporte activo

En contraste con esto último, puede haber un **transporte activo** "cuesta arriba", es decir, *de dirección contraria a un gradiente de concentración o de carga*. Esto exige una **energía** adicional que generalmente se obtiene por hidrólisis del **ATP**. La enzima **transportadora** une en primer término su "carga" (cargamento) a una cara de la membrana. Por medio de una fosforilación dependiente del ATP se produce un cambio de conformación que libera esa carga del otro lado de la membrana.

También es posible un transporte no espontáneo mediante el **acoplamiento** con otro proceso libre de transporte: es el **transporte secundario activo**.



Proteínas transportadoras

Aquí se estudian las proteínas de membrana que cumplen función de **transportadores** activos. Los **canales iónicos** son analizados en la p. 402.

A. Transportador de glucosa

Los transportadores de glucosa (**Glut**) transportan glucosa a través de la membrana plasmática. Ese transporte es impulsado por una diferencia de concentración entre el exterior y el interior de la célula (*difusión facilitada*, p. 210). Los Glut forman una familia de proteínas de membrana emparentadas con diferente distribución en los órganos, diferente especificidad de sustrato y distintas propiedades cinéticas. De las 13 isoformas, **Glut-1** y **Glut-3** muestran afinidad relativamente alta por la glucosa (K_d ≈1 mM). Glut-1 se halla en la membrana de *casi todas las células* y su función consiste en mantener una captación de glucosa continua. También se encuentra en los *eritrocitos* y en la barrera *hematoencefálica*. El transportador Glut-3 provee glucosa a las *neuronas*.

El transportador **Glut-2** es responsable del transporte de glucosa en el *hígado* y en el *páncreas*, pero también se halla en los *riñones* y en las *células mucosas* del intestino. Esta forma tiene una alta capacidad y una baja afinidad por la glucosa (K_d = 15-20 mM). Por esta razón, la velocidad de captación de la glucosa por Glut-2 depende en buena medida del valor de la glucemia (normalmente 4-8 mM).

El transporte por medio de **Glut-4** (K_d ≈ 5 mM) que ocurre principalmente en *miocitos*, *adipocitos* y *células miocárdicas* está controlado por la **insulina**, hormona que eleva 20-30 veces la cantidad de transportador en la superficie de la célula en el término de pocos minutos (p. 428).

Glut-5 está dedicado a transportar especialmente fructosa.

La significación de las otras isoformas todavía no fue totalmente aclarada.

El **transportador de glucosa dependiente de Na^+** (SGLT) situado en el lado luminal de células que absorben glucosa del intestino y de los riñones, *no* está emparentado con los Glut (ps. 272 y 336).

En la ilustración se muestra el transportador Glut-1, formado por una única cadena de péptidos que atraviesa la membrana plasmática con 12 hélices α de diferente longitud. La glucosa es unida por los bucles de péptidos que sobresalen a ambas caras de la membrana.

B. Acuaporinas

Las acuaporinas facilitan el pasaje del **agua** a través de las membranas biológicas. Estas proteínas forman *poros hidrófilos* que dejan pasar moléculas de H_2O pero no iones hidratados ni moléculas de mayor tamaño. Las acuaporinas alcanzan una concentración particularmente alta en los *eritrocitos* y en los *riñones*. La acuaporina-2 presente en los tubos colectores de los túbulos renales, está bajo el control de la **hormona antidiurética** (ADH, vasopresina), que mediante AMP_c lleva al desplazamiento de los canales del RE hacia la membrana plasmática (p. 336 y ss.).

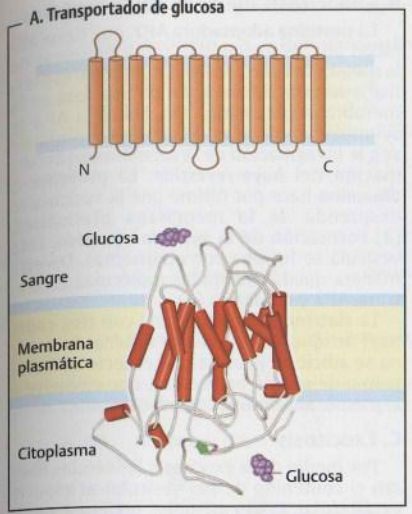
La **Acuaporina 1** de la ilustración se halla presente en el *túbulo proximal* y en el *asa de Henle* (p. 336), donde promueve la reabsorción del agua (p. 336). La molécula contiene 8 hélices transmembrana de longitud y orientación diferentes. En el centro de la proteína se encuentra un sitio estrecho, por el que sólo pueden pasar las moléculas de H_2O.

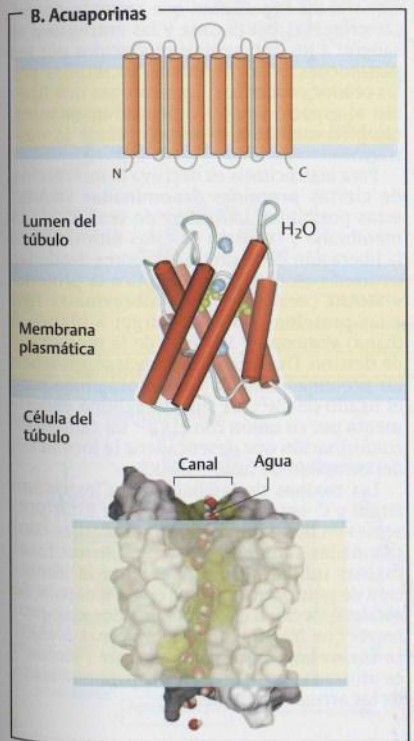
C. Bomba de Ca^{2+} sarcoplasmática

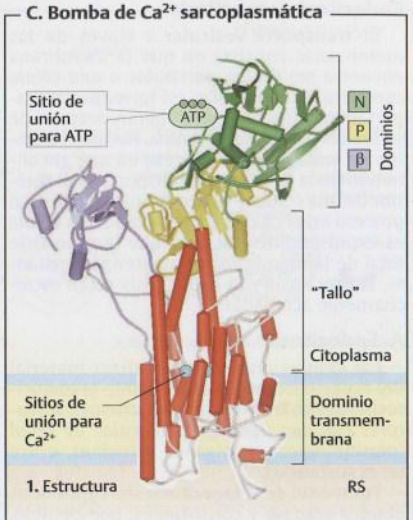
Las **ATPasas transportadoras** transportan iones, son "bombas de iones". Las ATPasas de **tipo F** como la ATP sintasa de las mitocondrias (p. 122) aprovechan el transporte de H^+ para la *síntesis de ATP*. Las enzimas de **tipo V** "bombean" protones con gasto de ATP en los lisosomas y en otros compartimentos celulares ácidos (p. 224). Las ATPasas transportadoras de **tipo P** son particularmente numerosas. Se trata de proteínas transportadoras de iones impulsadas por el ATP, que son fosforiladas de modo covalente durante el ciclo de transporte.

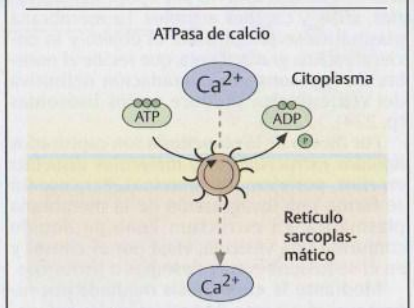
Al tipo P pertenece también la **CA^{2+} ATPasa** representada en la ilustración. En el *músculo*, al finalizar la contracción, esta ATPasa tiene a su cargo la función de bombear de regreso hacia el retículo sarcoplasmático (RS) los iones de CA^{2+} liberados en el citoplasma (p. 342). La molécula (**1**) consta de una sola cadena peptídica que está plegada en diferentes **dominios**. En la porción transmembrana, que está formada por numerosas hélices α, se encuentran sitios de unión para dos iones de Ca^{2+} (en color azul). El ATP se une al dominio citoplasmático *N* (en color verde).

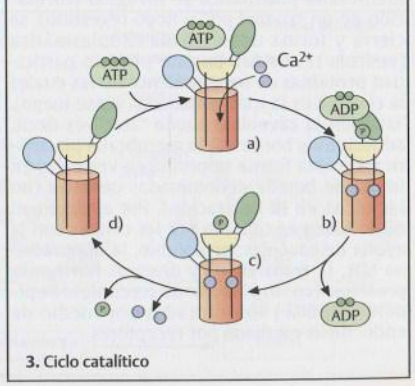
En el ciclo catalítico de la enzima (**2**) pueden diferenciarse cuatro estadios. En primer término las unión del ATP al dominio *N* lleva a la fijación de dos iones de Ca^{2+} en la región transmembrana (**a**). Mediante la fosforilación de un residuo de aspartato en el dominio P (**b**) y la disociación del ADP se produce un cambio de conformación que libera los iones de Ca^{2+} en el RS (**c**). Por último, la desfosforilación del residuo de aspartato conduce otra vez al estado inicial (**d**).











Endocitosis y exocitosis

El **transporte vesicular** a través de las membranas consiste en que la membrana envuelva *moléculas, partículas* o *una célula completa*. Las **vesículas** así formadas transportan su contenido y lo liberan después de su fusión con otra membrana. Recibe el nombre de **endocitosis** el proceso en que el contenido de la vesícula es transportado al interior de una célula y se denomina **exocitosis** al proceso en el cual el contenido de una célula es expulsado de ella. Para que la superficie total de la membrana se mantenga constante, la exocitosis y la endocitosis están estrechamente acopladas.

A. Endocitosis

Las células pueden internalizar material del espacio extracelular mediante la endocitosis. Así son transportados *nutrientes, receptores* con sus *ligandos, moléculas de señal* inmunológicas, *patógenos* y *toxinas*, entre otras sustancias.

Por medio de la **fagocitosis** son capturados objetos grandes y consistentes, por ejemplo, *células* que han muerto por apoptosis, *bacterias, virus* y *cuerpos extraños*. La membrana plasmática se pliega sobre el objeto y lo encierra en una gran vacuola, que recibe el nombre de **fagosoma**. La degradación definitiva del contenido se produce en los lisosomas (p. 224).

Por medio de la **pinocitosis** son capturados *líquidos extracelulares* y *moléculas disueltas* en ellos, por ejemplo, proteínas. Para ese fin se forma una invaginación de la membrana plasmática. La estructura llena de líquido conforma una vesícula, viaja por el citosol y en él se fusiona con endosomas o lisosomas.

Mediante la **endocitosis mediada por receptores** el proceso de captación de moléculas adquiere una especificidad definida. La membrana plasmática se invagina (formación de un *"coated pit"* u hoyo revestido), se cierra y forma una **vesícula** citoplasmática (*vesícula revestida*). En este proceso participan **proteínas de revestimiento** de las cuales la **clatrina** es la más estudiada (véase luego). También la **caveolina** puede "atar", es decir, adherir esos bordes de la membrana plasmática. De esta forma se producen vesículas en forma de botella denominadas **cavéolas** (no incluidas en la ilustración). Por ejemplo, el **ácido fólico** es captado por las células con la ayuda de cavéolas; en cambio, la lipoproteína **LDL**, la **transferrina** y diversas **hormonas proteicas** (como el factor de crecimiento epidérmico, EGF) son captadas por medio de endocitosis mediada por receptores.

B. Endocitosis mediada por receptores

La **proteína adaptadora AP2**, que tiene afinidad por los fosfolípidos y por proteínas de la membrana con secuencias de señal específicas, dispara la formación de una fosa en la membrana plasmática (**1**). Sobre la AP2 se acumulan moléculas de **clatrina** y promueven la invaginación de la membrana. (**2**) Formación del ***hoyo revestido***. La proteína G **dinamina** hace por último que la vesícula se desprenda de la membrana plasmática. (**3**) Formación de la ***vesícula revestida***. Esta vesícula se fusiona con endosomas. De esta manera quedan liberadas moléculas de clatrina, AP2 y dinamina (**4**).

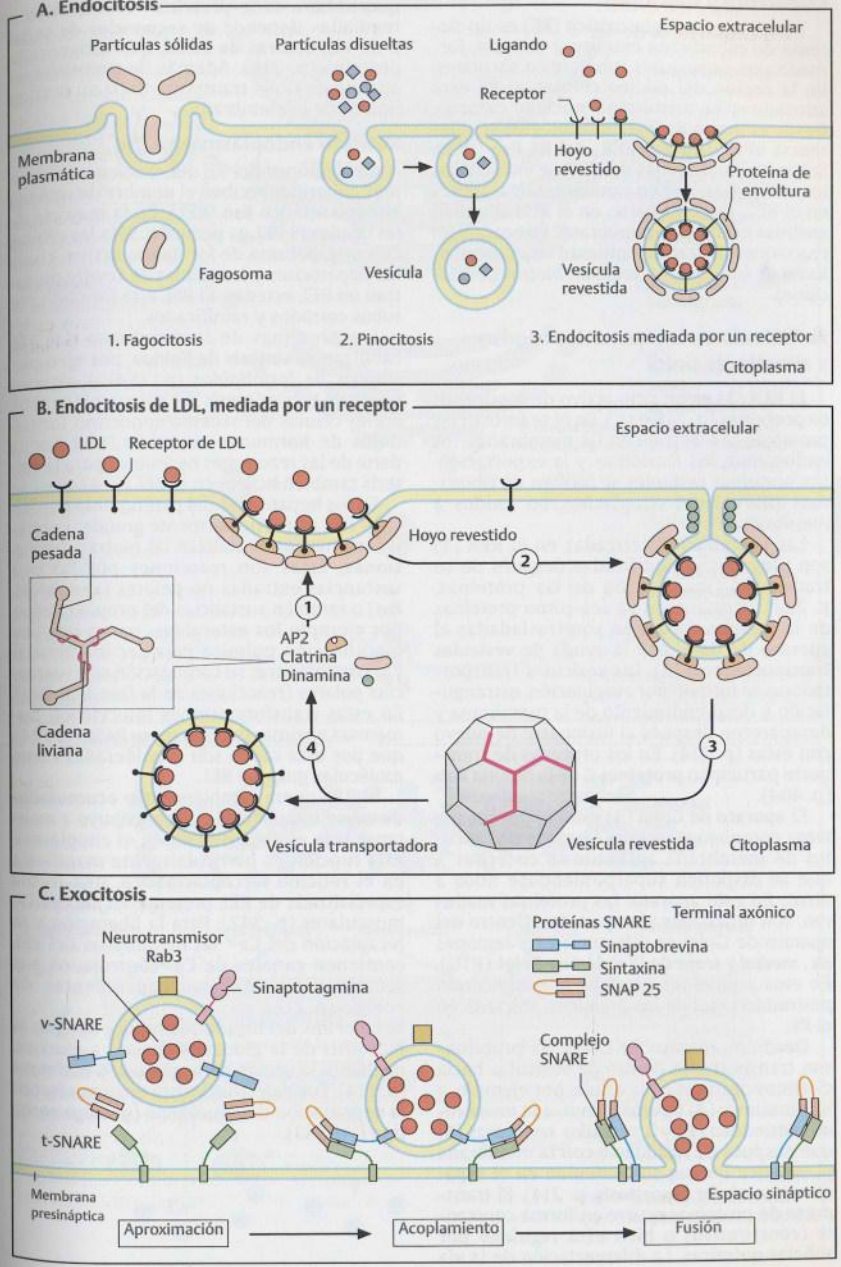
La **clatrina** es una proteína con tres cadenas (*"trisquelion"*). Con esas cadenas la clatrina se adiciona y forma una especie de enrejado o de red de baloncesto, que envuelve a la membrana con su contenido.

C. Exocitosis

Por medio de la exocitosis las células liberan el contenido de sus vesículas al espacio extracelular. Como ejemplos podemos mencionar a los *hepatocitos*, que secretan distintas proteínas del plasma y las entregan a la sangre; a los anticuerpos producidos por los *plasmocitos*; a las hormonas secretadas por las *células endocrinas*; las neuronas que liberan al espacio sináptico neurotransmisores, también mediante exocitosis (véase la ilustración).

Para la exocitosis es decisiva la interacción de ciertas **proteínas denominadas SNARE**; éstas posibilitan la fijación de vesículas a la membrana y la fusión de estas últimas. Para la liberación de neurotransmisores desde las neuronas en el espacio sináptico la proteína **v-SNARE** (vesicular) **sinaptobrevina** se liga a las proteínas **t-SNARE** (target = blanco o diana) **sintaxina** y **SNAP-25** de la membrana de destino. Durante la exocitosis intervienen las proteínas G **Rab3** y **sinaptotagmina** para el ligado de Ca^{2+}. La sinaptotagmina experimenta por su unión con el Ca^{2+} un cambio de conformación que desencadena la formación del complejo de fusión SNARE.

Las **toxinas** de las bacterias *Clostridium tetani* y *C. botulinum*, que pueden estar presentes en heridas infectadas o en carnes contaminadas, causan **tétanos** y **botulismo**. Estas toxinas inhiben específicamente la liberación de neurotransmisores en las sinapsis. Su acción específica es promovida por *cinc-proteasas* que fraccionan a las proteínas SNARE. La **toxina botulínica** recombinante (**"Botox"**) es utilizada, entre otros fines, para el alisado de las arrugas cutáneas.



Estructura y funciones

El retículo endoplasmático (**RE**) es un sistema de membrana extenso y cerrado, formado por estructuras tubulares o saculares. En la región del núcleo celular, el RE está adosado a la membrana nuclear externa. Desde el punto de vista morfológico se diferencia el **RE rugoso** (RER) del **RE liso** (REL). Sobre las membranas del RER se encuentran los **ribosomas**, que en cambio están ausentes en el REL. Por otra parte, en el RER abundan **enzimas** unidas a la membrana, que catalizan reacciones de fraccionamiento en el *metabolismo de los lípidos* y realizan *biotransformaciones.*

A. Retículo endoplasmático rugoso y aparato de Golgi

El **RER** (**1**) es un sitio activo de **biosíntesis de proteínas** (p. 248 y ss.). En él se forman las proteínas con destino en las membranas, los endosomas, los lisosomas y la exportación. Las proteínas restantes se forman en ribosomas (libres) del citoplasma, no unidos a membranas.

Las proteínas sintetizadas en el RER (**1**) son plegadas y modificadas después de su traducción (maduración de las proteínas, p. 222). Permanecen ya sea como proteínas de la membrana o bien son trasladadas al **aparato de Golgi** con la ayuda de **vesículas transportadoras** (**2**). Las vesículas transportadoras se forman por evaginación, estrangulación y desprendimiento de la membrana y desaparecen después al fusionarse de nuevo con éstas (p. 214). En los procesos de transporte participan **proteínas G** de la familia **Rab** (p. 404).

El **aparato de Golgi** (**3**) es también un sistema complejo y cerrado formado por sáculos de membrana aplanados ("cisternas"), que se disponen superponiéndose unos a otros. En este aparato, las proteínas maduran, son ordenadas y empacadas. Dentro del aparato de Golgi se diferencian las regiones ***cis***, ***medial*** y ***trans*** de la ***red trans-Golgi***. (RTG). En esos segmentos prosigue la *modificación postraduccional de las proteínas*, iniciada en el RE.

Desde el aparato de Golgi las proteínas son transportadas dentro de vesículas hacia distintos destinos en la célula, por ejemplo, a los *lisosomas* (**4**) y *peroxisomas*, a la *membrana plasmática* (**6**) y a *vesículas secretoras* (**5**) que después de fusionarse con la membrana plasmática liberan su contenido en el espacio extracelular (**exocitosis**, p. 214). El transporte de proteínas ocurre en forma constante (*constitutiva*) o bien está *regulado* por señales químicas. La diferenciación de la vía que tomará cada proteína –constitutiva o regulada– depende de **secuencias de señal** o de **estructuras de señal**, que dirigen a la proteína (p. 218). Además de proteínas, el aparato de Golgi transporta hacia su destino lípidos de la membrana.

Retículo endoplasmático liso

Las regiones del RE que no tienen ribosomas adheridos reciben el nombre de **retículo endoplasmático liso** (REL). En la mayoría de las células el REL es pequeño. Sólo las células con *metabolismo de los lípidos* activo, como los hepatocitos y las células de Leydig muestran un REL extenso. El REL está formado por tubos cerrados y ramificados.

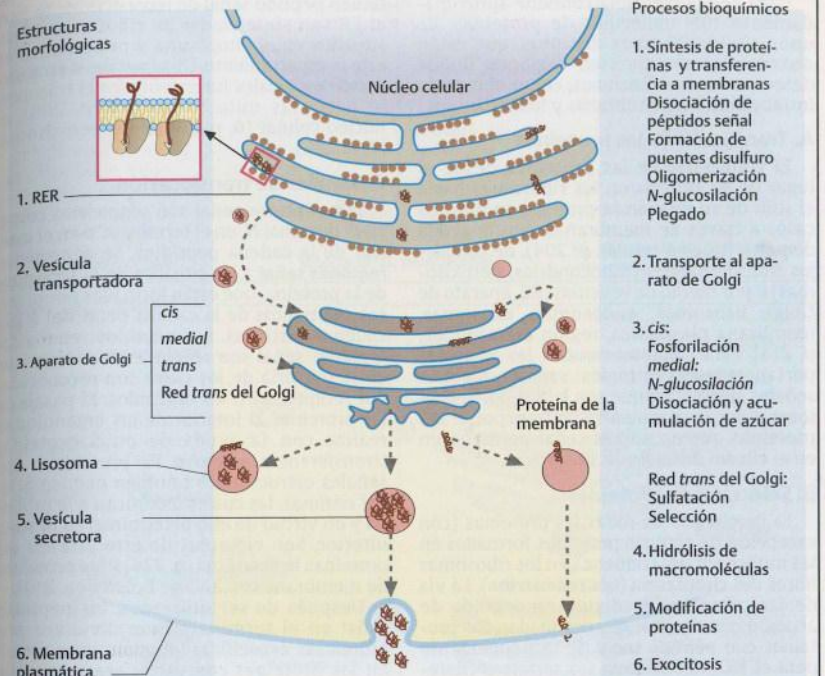
Las proteínas de la membrana del REL catalizan la **síntesis de lípidos**, por ejemplo, *síntesis de fosfolípidos* (p. 154) y algunos pasos de la biosíntesis del *colesterol* (p. 156). En las células del sistema endocrino formadoras de *hormonas esteroides*, una buena parte de las reacciones necesarias para la síntesis también ocurre en el REL (p. 424).

En los hepatocitos del parénquima hepático el REL es particularmente grande; contiene enzimas que catalizan las **biotransformaciones**. Éstas son reacciones por las que sustancias extrañas no polares (**xenobióticas**) o también sustancias del propio cuerpo, por ejemplo los **esteroides**, pasan por una modificación química para ser inactivadas y/o para preparar su conjugación con sustancias polares (reacciones de la fase I, p. 322). En estas transformaciones intervienen numerosas enzimas del **citocromo P450** (p. 324), que por esta razón son consideradas como moléculas guía del REL.

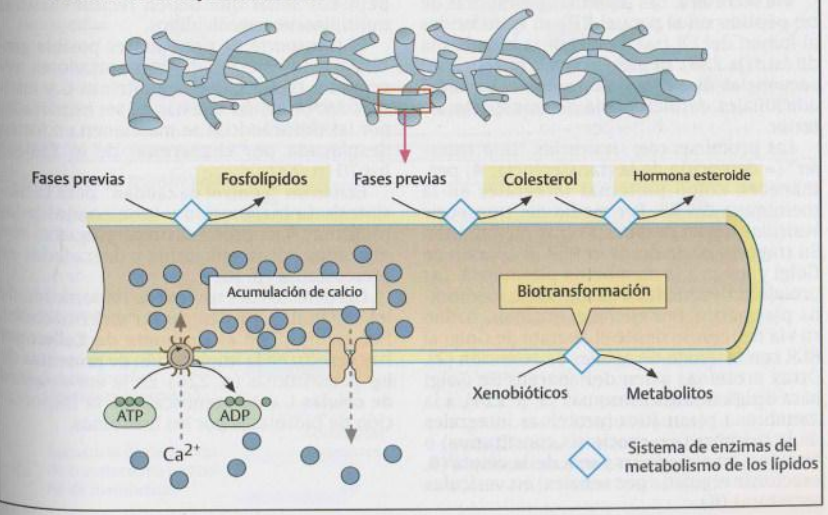
El REL opera también como **acumulador de calcio** intracelular que contribuye a mantener bajo el nivel de Ca^{2+} en el citoplasma. Esta función es particularmente manifiesta en el **retículo sarcoplasmático**, una forma especializada de REL presente en las células musculares (p. 342). Para la liberación y la recaptación del Ca^{2+} las membranas del REL contienen canales de Ca^{2+}controlados por señales y Ca^{2+}-ATPasas dependientes de energía (p. 212).

En el REL del hígado se produce además la hidrólisis de la glucosa-6-fosfato a glucosa, mediante la acción de la **glucosa-6-fosfatasa** (p. 134). Los defectos de esta enzima afectan la degradación del glucógeno (**glucogenosis**, tipo I; p. 143).

A. Retículo endoplasmático rugoso y aparato de Golgi



B. Retículo endoplasmático liso



Selección de proteínas

Cada célula eucariota contiene aproximadamente 10^{10} moléculas de proteínas, de unos 10-20.000 tipos distintos, que están distribuidas en diversas regiones donde desempeñan sus funciones, como el espacio intracelular, las membranas y los orgánulos.

A. Transporte de las proteínas

El **transporte** de las proteínas desde el lugar de su síntesis en los ribosomas hasta el sitio de su función se produce en muchos casos a través de membranas, con la ayuda de *poros* (núcleo celular, p. 204), de *complejos transportadores* (mitocondrias, peroxisomas) o por medio de *vesículas* (RE, aparato de Golgi, lisosomas, endosomas, exosomas, membrana plasmática, región extracelular; p. 214). Para hallar su camino, las proteínas portan señales (en inglés: *sorting signals* = señales selectoras) que son leídas por receptores y por la maquinaria de transporte. Las proteínas que no portan señal permanecen en el citosol después de su síntesis.

B. Selección de proteínas

La biosíntesis de todas las proteínas (con excepción de algunas proteínas formadas en las mitocondrias) comienza en los ribosomas libres del citoplasma (ver más arriba). La vía de las proteínas se divide en seguida de acuerdo con dónde estén destinadas. Las proteínas con **péptido señal** de reconocimiento para el RE (**1**) toman *la vía secretora* (derecha). Las proteínas que carecen de esta señal adoptan la *vía citoplasmática* (izquierda).

Vía secretora. Las proteínas portadoras de un **péptido señal** para el RE son transferidas al lumen del ER tras pasar por la membrana de éste (p. 220). La presencia o la ausencia de **secuencias de señal** y de **regiones de señal** adicionales definen la vía de transporte ulterior.

Las proteínas con *secuencias "stop transfer"* (= detención de la transferencia; **4**) permanecen como proteínas integrales en la membrana del RE. Por medio del *transporte vesicular* llegan después a otras membranas. Su trayecto parte desde el RER al aparato de Golgi y luego a la membrana plasmática. Las proteínas destinadas a quedar en la membrana plasmática, por ejemplo, enzimas, hallan su vía de regreso desde el aparato de Golgi al RER con la ayuda de *señales de retención* (**2**). Otras proteínas salen del aparato de Golgi para dirigirse a los lisosomas (**3**, p. 224), a la membrana plasmática (proteínas integrales de la membrana o exocitosis constitutiva) o bien son transportadas fuera de la célula (**9**, exocitosis regulada por señales) en vesículas secretoras (**8**).

Vía citoplasmática. Las proteínas que no tienen péptido señal de reconocimiento para el ER son sintetizadas en ribosomas libres situados en el citoplasma y permanecen en este compartimiento. Unas **señales de translocación** especiales intervienen en el transporte hacia las mitocondrias (**5**, p. 206), el núcleo celular (**6**, p. 204) o los peroxisomas (**7**, p. 226).

C. Señales de translocación

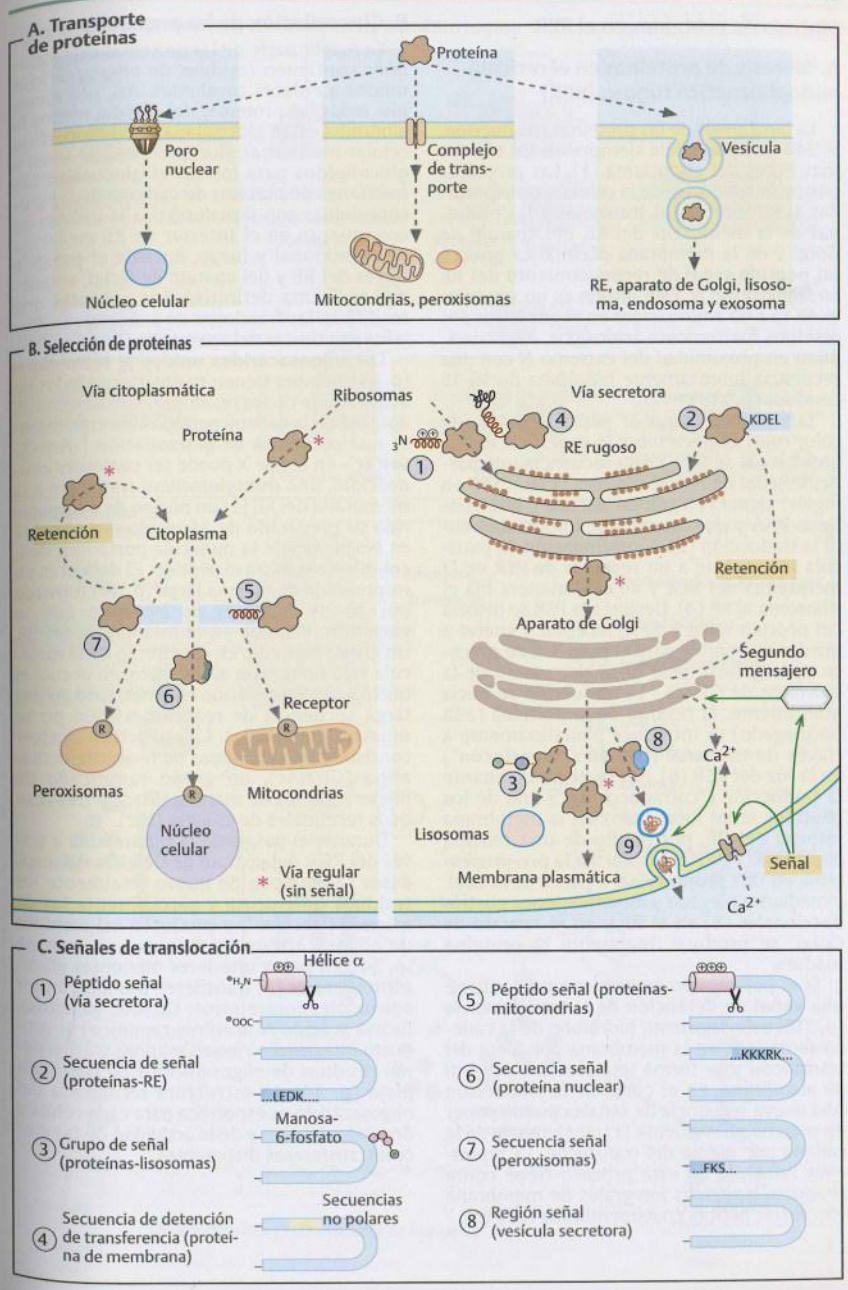
Los **péptidos señal** son segmentos cortos en el terminal *N*, en el terminal *C* o en el interior de la cadena peptídica. Se denominan **regiones señal** a las situadas en la superficie de la proteína, que están formadas por diversos segmentos de la cadena peptídica o por cadenas distintas. Los péptidos señal y las regiones señal son *señales estructurales* que en la mayoría de los casos son reconocidas por *receptores* en los orgánulos. El pasaje de las proteínas al interior de los orgánulos se realiza con la ayuda de otras proteínas (*transferencia selectiva de proteínas*). Las señales estructurales también pueden activar *enzimas*, las cuales modifican a la proteína y en virtud de ello determinan su destino ulterior. Son ejemplos de este proceso las proteínas lisosómicas (p. 224) y las proteínas de membrana con anclaje lipídico (p. 210).

Después de ser utilizados, los péptidos señal en el terminal *N* son divididos por hidrolasas específicas (símbolo: una tijera). En las proteínas con varias secuencias de señal consecutivas pueden ser liberadas así las señales siguientes. Por el contrario, los péptidos señal que deben recibir lecturas múltiples, no son divididos.

El transporte de proteínas es posible gracias a la interacción de transportadores, receptores, translocadores, proteínas G y enzimas. Las proteínas que han de ser importadas por las mitocondrias se mantienen en forma desplegada por **chaperonas** de la familia hsp70 (p. 222).

Existe un **"control de calidad"** para la biosíntesis, la maduración y la selección de las proteínas. Las proteínas mal plegadas son marcadas por la ubiquitina y degradadas en proteosomas (p. 162).

Los defectos del sistema de importación de los orgánulos pueden causar enfermedades. Por ejemplo, en el **síndrome de Zellweger** hay defecto en la importación de proteínas de los peroxisomas (p. 226). En la **enfermedad de células I**, está menoscabada la importación de hidrolasas por los lisosomas.



Síntesis de proteínas en el RER

A. Síntesis de proteínas en el retículo endoplasmático rugoso (RER)

La biosíntesis de las proteínas (**traducción**, p. 248 y ss.) se inicia siempre en los ribosomas libres del citoplasma (**1**). Las proteínas que son exportadas de la célula o transportadas al interior de los lisosomas y las proteínas de la membrana del RE, del aparato de Golgi y de la membrana plasmática poseen un **péptido señal** de reconocimiento del RE en su extremo *N*. Este último es un segmento de 15 a 60 aminoácidos en el que hasta dos residuos fuertemente ácidos (Lis, Arg) continúan en proximidad del extremo *N* con una secuencia intensamente hidrófoba de 10-15 residuos (p. 218).

Tan pronto como el péptido señal (de color rojo) aparece sobre la superficie del ribosoma (**2**) se une a esta secuencia una *partícula señal de reconocimiento* (**PSR** = *SRP* en inglés: *signal recognition particle*), que contiene RNA y que interrumpe inmediatamente la traducción (**3**). A continuación, la partícula PSR se une a un **receptor de PSR** en la membrana del RER y de esta manera fija el ribosoma al RE (**4**). Después la PSR se disocia del péptido señal y de su receptor y vuelve a quedar disponible para el paso 3. Este proceso endergónico tiene lugar por medio de la hidrólisis de GTP (**5**). La traducción se inicia nuevamente. El residuo de la proteína (aún no plegado) se introduce paulatinamente a través de un canal (llamado **"translocón"**) en la luz del RER (**6**). Allí se degrada durante la traducción ("cotraduccional") uno de los péptidos señal localizados en la membrana interna del RE, por medio de una enzima **peptidasa** (**7**). Esto transforma la **pre-proproteína** en una **proproteína**, a partir de la cual, y mediante plegado y **modificaciones postraduccionales** (**8**) en el RE y en el aparato de Golgi, se produce finalmente la proteína madura.

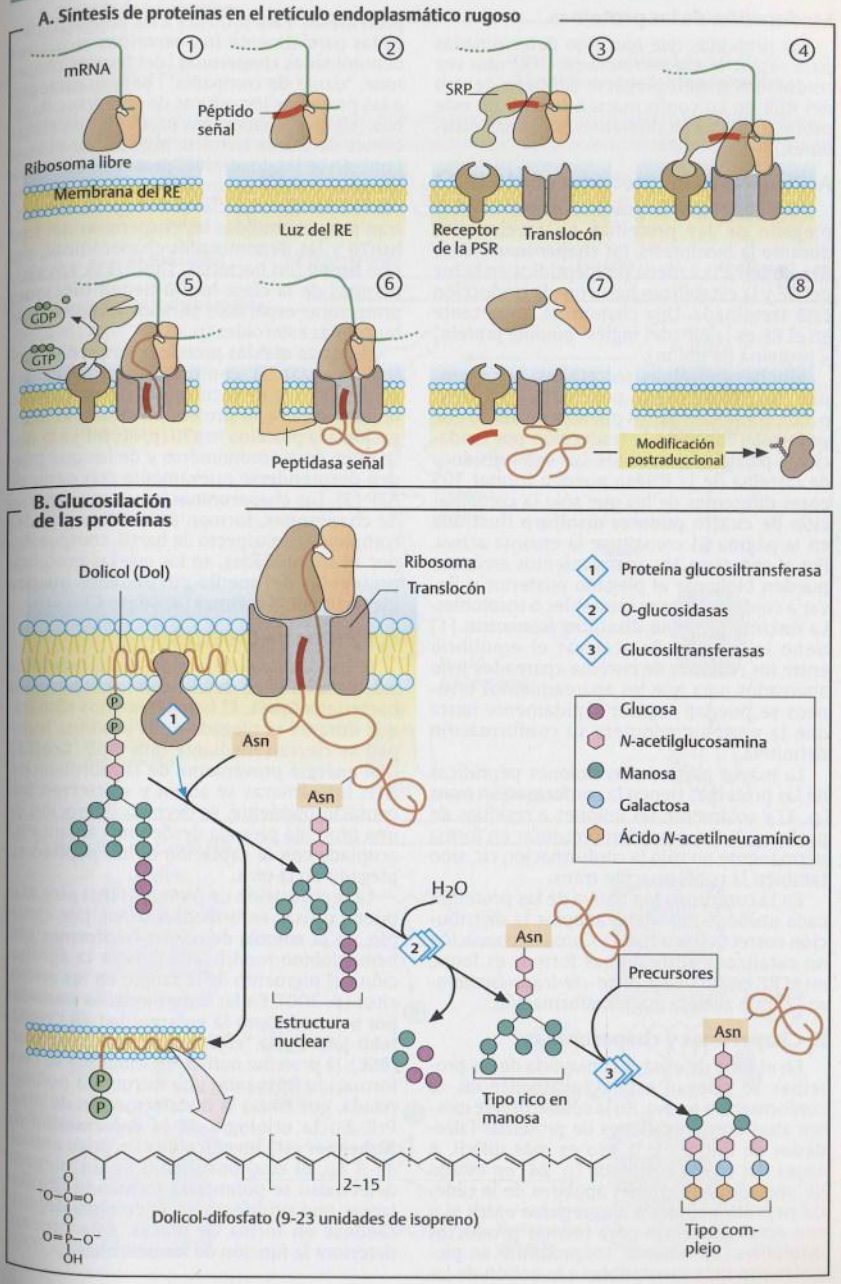
Si el polipéptido en crecimiento contiene una **señal de detención de la transferencia** (p. 218) este segmento hidrófobo de la cadena se detiene en la membrana por fuera del translocón y se forma una *proteína integral de membrana*. En el curso de la traducción una nueva secuencia de señales puede poner en marcha nuevamente la transferencia de la cadena por medio del translocón. La repetición múltiple de este proceso tiene como producto proteínas integrales de membrana con varias hélices transmembrana (p. 210).

B. Glucosilación de las proteínas

La mayor parte de las proteínas extracelulares contienen residuos de oligosacáridos unidos a enlaces covalentes. Así, por ejemplo, todas las proteínas del plasma menos la albúmina están glucosiladas. En la superficie celular numerosas glucoproteínas se unen a **glucolípidos** para formar el **glucocáliz**. Las fracciones de hidratos de carbono de las glucoproteínas son transferidas a la cadena en crecimiento en el interior de RE en forma cotraduccional y luego, durante el pasaje a través del RE y del aparato de Golgi, adquieren su forma definitiva. Las enzimas que modifican las fracciones de azúcar de la proteína son típicas del aparato de Golgi (p. 216).

Los **oligosacáridos unidos al terminal *N*** (p. 34) siempre tienen su enlace con el grupo ácido amida de los residuos de asparagina. Si aparece en la cadena peptídica en crecimiento una **secuencia de glucosilación** [-Asn-X-Ser(Tr)- en la que X puede ser cualquier aminoácido], una *transglucosilasa* transfiere a la membrana del RE [1] un **núcleo de oligosacárido** ya preparado de 14 residuos de hexosa *en bloque* desde la molécula portadora **dolicol-difosfato** hasta el péptido. El **dolicol** es un isoprenoide de cadena larga (p. 44) formado por 10-20 unidades de isopreno que se encuentra incluido en la membrana del RE. Un grupo hidroxilo en el extremo de la molécula está unido con el difosfato, en el cual el núcleo de oligosacárido es sintetizado en una larga secuencia de reacciones (que no se muestra en detalle). La estructura nuclear consiste en dos residuos de *N*-acetilglucosamina (GlcNAc), un grupo ramificado de nueve residuos de manosa (Man) y tres residuos terminales de glucosa (Glc).

Durante el pasaje de la proproteína a través del RE y del aparato de Golgi, las *glucosidasas* [2] rompen de nuevo totalmente los residuos de glucosa y parcialmente los de manosa (*"recorte"*) y producen así residuos de oligosacáridos del **tipo rico en manosa** (p. 34). En pasos ulteriores diferentes *glucosiltransferasas* [3] transfieren monosacáridos adicionales (entre otros: GlcNAc, galactosa, fucosa y ácido *N*-acetilneuramínico) al producto intermedio rico en manosa y así generan residuos de oligosacáridos de **tipo complejo** (p. 34). La estructura terminada del oligosacárido es específica para cada célula y depende del tipo y de la actividad de las glucosiltransferasas disponibles.



Maduración de las proteínas

Las proteínas que han sido determinadas para seguir la vía secretora (p. 218) una vez traducidas deben plegarse primero dentro del RER en su conformación nativa. En este proceso colaboran diferentes *proteínas auxiliares*.

A. Plegado de las proteínas en el RER

Para evitar que se produzcan errores en el plegado de las proteínas en crecimiento durante la biosíntesis, las **chaperonas** (véase **B**) se unen a la cadena polipeptídica en la luz del RE y la estabilizan hasta que la traducción esté terminada. Una chaperona importante en el RE es la **BiP** (del inglés *"binding protein"* = proteína de unión).

Muchas proteínas secretadas, por ejemplo, la ribonucleasa pancreática (RNAsa, p. 60), contienen varios puentes disulfuro que se forman luego de la traducción por oxidación a partir de grupos SH. Los ocho residuos de cisteína de la RNAsa pueden formar 105 pares diferentes de los que sólo la combinación de cuatro **puentes disulfuro** ilustrada en la página 61 constituye la enzima activa. Por el contrario, los apareamientos erróneos pueden bloquear el plegado posterior o llevar a conformaciones inestables o insolubles. La enzima *proteína disulfuro isomerasa* [1] tiene la función de acelerar el equilibrio entre los residuos de cisteína apareados y no apareados para que los apareamientos erróneos se puedan separar rápidamente hasta que la proteína adquiera su conformación definitiva.

La mayor parte de las uniones peptídicas de las proteínas tienen la conformación *trans* (p. 4) y solamente las uniones a residuos de prolina (-X-Pro-) pueden presentar en forma permanente no sólo la conformación *cis*, sino también la conformación *trans*.

En la conformación nativa de las proteínas cada unión X-Pro- debe adoptar la distribución correcta (*cis* o *trans*). Como la transición no catalizada entre ambas formas es lenta, en el RE existe una *prolina-cis-trans-isomerasa* [2] que acelera esa transformación.

B. Chaperonas y chaperoninas

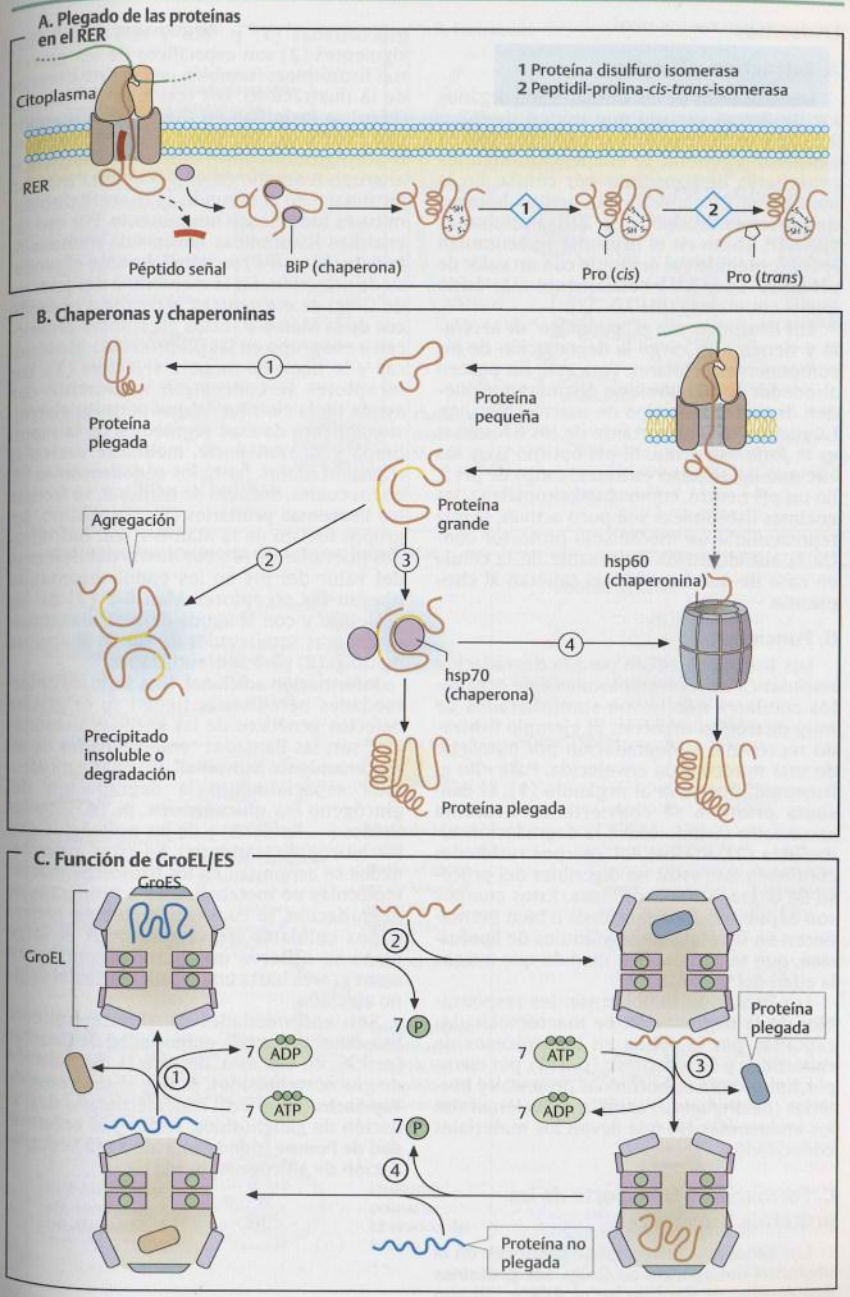
En el tubo de ensayo la mayoría de las proteínas se pliegan espontáneamente en su conformación nativa. En la célula, donde existen altas concentraciones de proteínas (alrededor de 350 g · L^{-1}), eso es más difícil. A causa del efecto hidrófobo (p. 24) en estado no plegado, las regiones apolares de la cadena peptídica tienden a agregarse entre sí o con otras proteínas para formar productos insolubles (**2**). Además, las proteínas no plegadas son más susceptibles a la acción de las proteinasas. Para proteger a las proteínas plegadas parcialmente hay proteínas auxiliares denominadas **chaperonas** (del francés *chaperone*, "dama de compañía") porque protegen a las proteínas inmaduras de contactos dañinos. Algunas chaperonas proliferan en situaciones de estrés térmico, motivo por el cual también se las denomina "**proteínas del shock térmico**" (sigla en inglés: hsp). Es posible diferenciar muchas clases de hsp. Se encuentran muy extendidas las chaperonas del tipo **hsp70** y las denominadas chaperoninas, del tipo **hsp60** (en bacterias: GroEL/ES). Las chaperonas de la clase **hsp90** tienen funciones protectoras especiales para los receptores de hormonas esteroides (p. 418).

Mientras que las proteínas pequeñas suelen alcanzar la conformación nativa sin ayuda (**1**), las moléculas de mayor tamaño requieren para su protección contra la agregación a la proteína hsp70 (p. ej., BiP) a la que se unen como monómeros y de las que pueden desprenderse nuevamente con gasto de ATP (**3**). Las **chaperoninas**, un grupo especial de chaperonas, forman en cambio grandes complejos con aspecto de barril, compuestos por 14 subunidades, en los que las proteínas protegidas del medio circundante pueden plegarse por sí mismas (**4**; véase **C**).

C. Función de GroEL/ES

El mecanismo de acción de la **hsp60** ha sido estudiado en detalle con la **chaperonina** bacteriana **GroEL**. El barril tiene dos cámaras que durante el plegado de la proteína huésped se cierran mediante una tapa (**GroES**). Con energía proveniente de la hidrólisis del ATP, las cámaras se abren y se cierran por contacto oponente, es decir, la liberación de una proteína plegada desde una cámara está acoplada con la captación de un péptido no plegado en la otra.

La proliferación de proteínas mal plegadas puede causar enfermedades. Así, por ejemplo, en la **anemia de células falciformes** una *hemoglobina* modificada genera la agregación del pigmento de la sangre en los eritrocitos (p. 300). En las **enfermedades causadas por priones** como la **enfermedad de Creutzfeldt-Jakob** y la "***enfermedad de la vaca loca***" (**BSE**), la *proteína nativa Prp* modifica su conformación formando una estructura polimerizada, que causa la transformación de otras PrP. .En la etiología de la **enfermedad de Alzheimer** está involucrado el *péptido amiloide-β* Aβ, el cual por medio de un plegado defectuoso se polimeriza formando fibrillas largas que proliferan en el cerebro depositándose en forma de placas. Este proceso deteriora la función de las neuronas (p. 370).



Lisosomas

A. Estructura y función

Los **lisosomas** de los animales son orgánulos de forma variada que miden de 0,2 a 2,0 µm y están rodeados por una membrana simple. En general se encuentran algunos centenares de lisosomas por célula. En la membrana lisosómica están activas **bombas de protones** de tipo V (p. 212) impulsadas por ATP. Como en el lisosoma se acumulan H^+, el contenido del orgánulo con un valor de pH entre 4,5 y 5,0 es claramente más ácido que el citoplasma (pH 7,0-7,3).

Los lisosomas son el *"estómago" de la célula* y tienen a su cargo la degradación de los componentes celulares. Para este fin poseen alrededor de 40 **hidrolasas** distintas que pueden degradar todo tipo de macromoléculas. La enzima más importante de los lisosomas es la *fosfatasa ácida*. El pH óptimo para las enzimas lisosómicas está en el rango de pH 5. En un pH neutro, como el del citoplasma, las enzimas lisosómicas son poco activas, lo que representaría un mecanismo protector contra la autodigestión indeseable de la célula en caso de que las enzimas salieran al citoplasma.

B. Funciones

Los lisosomas sirven para la degradación enzimática de macromoléculas y de orgánulos celulares que le son suministrados de muy diferentes maneras. El ejemplo ilustrado representa la degradación por *autofagia* de una mitocondria envejecida. Para ello el lisosoma incorpora al orgánulo (**1**). El **lisosoma primario** se convierte en **lisosoma secundario** cuando inicia la degradación hidrolítica (**2**). Al final, los **cuerpos residuales** contienen los restos no digeribles del proceso de degradación lisosómica. Estos cuerpos son expulsados por exocitosis o bien permanecen en la célula como gránulos de **lipofuscina**, que se acumulan a medida que avanza la edad del individuo.

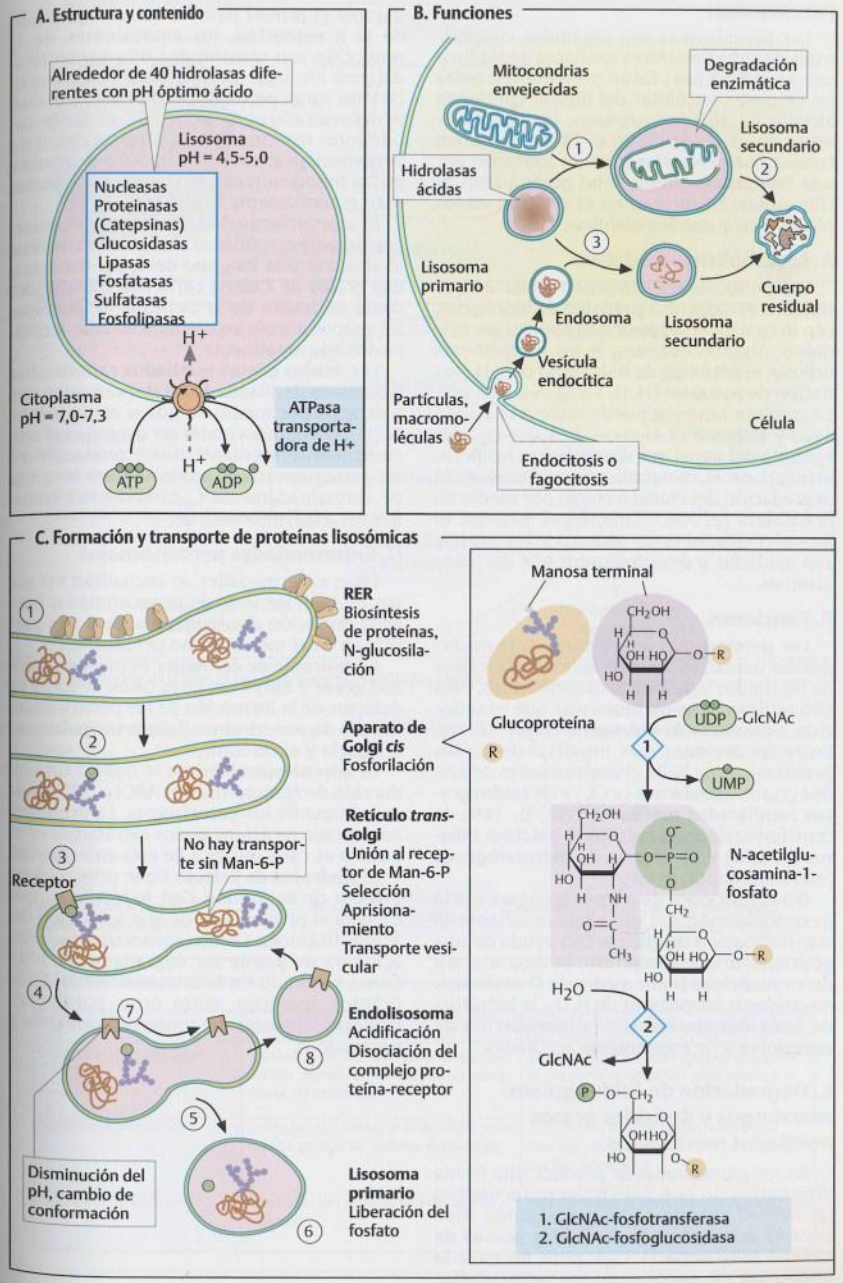
Los lisosomas también son los responsables de la degradación de macromoléculas captadas por la célula en los procesos de *endocitosis* y de *fagocitosis* (p. 214), por ejemplo, lipoproteínas, hormonas proteicas y bacterias (*heterofagia*). Para ello se fusionan con los **endosomas** (**3**) que llevan los materiales endocitados.

C. Formación y transporte de las proteínas lisosómicas

Los **lisosomas primarios** se producen en la vecindad del aparato de Golgi. Las **proteínas lisosómicas** se forman en el RER y allí son glucosiladas (**1**; p. 216 y ss.). Los pasos siguientes (**2**) son específicos de las proteínas lisosómicas (también en la parte derecha de la ilustración). Los residuos de **manosa** (Man) se fosforilan en C-6, en una reacción que consta de dos pasos. En el primero, el *N*-acetilglucosamina-1-fosfato es transferido al grupo hidroxilo en el C-6 de una manosa terminal y en el segundo, la *N*-acetilglucosamina es hidrolizada nuevamente. Por eso las enzimas lisosómicas llevan una **manosa-6-fosfato** (Man-6-P) terminal durante el proceso de selección. En la membrana del aparato de Golgi se encuentran **receptores específicos de la Man-6-P**. Estos receptores reconocen a ese grupo en las proproteínas lisosómicas y lo unen de manera selectiva (**3**). Los receptores se concentran localmente con ayuda de la *clatrina*, lo que permite el aprisionamiento de esos segmentos de la membrana y su transporte, mediante vesículas transportadoras, hasta los **endolisosomas** (**4**) en los cuales, después de madurar, se forman los **lisosomas primarios** (**5**). Por último, los grupos fosfato de la Man-6-P son hidrolizados nuevamente (**6**). Por medio del descenso del valor del pH en los endolisosomas se liberan los receptores Man-6-P (**7**) de las proteínas y con la ayuda de vesículas transportadoras son llevados de nuevo al aparato de Golgi (**8**) para ser reutilizados.

Información adicional. Una serie de enfermedades hereditarias tienen su origen en defectos genéticos de las enzimas lisosómicas: son las llamadas **"enfermedades de almacenamiento lisosomal"**. En ellas está afectada especialmente la degradación del glucógeno (→ **glucogenosis**, p. 142), de los lípidos (→ **lipidosis**) y de los proteoglucanos (→ **mucopolisacaridosis**). En estas enfermedades se acumulan en los lisosomas macromoléculas no metabolizadas o productos de degradación, lo cual con el tiempo genera daños celulares irreversibles. En el largo plazo se observa un agrandamiento y en casos graves hasta una insuficiencia del órgano afectado.

Son enfermedades de almacenamiento lisosomal típicas: la **enfermedad de Gaucher** (p. 356; en ella está afectada la degradación de glucocerebrósidos, p. 40), el **síndrome de Tay-Sachs** (en el cual está afectada la degradación de gangliósidos, p. 42) y la **enfermedad de Pompe** (donde está afectada la degradación de glucógeno, p. 143).



Peroxisomas

Los peroxisomas son orgánulos citoplasmáticos cuyo tamaño es similar al de los lisosomas (0,2-05 µm). Están presentes en todas las células. Las células del hígado contienen alrededor de 400 peroxisomas, lo que representa aproximadamente el 1% del volumen celular. Los peroxisomas están rodeados por una membrana simple y no poseen DNA ni ribosomas. Se forman en el retículo endoplasmático y pueden dividirse.

A. Metabolismo oxidativo

Los peroxisomas contienen oxidasas que reducen el oxígeno a **peróxido de hidrógeno**, con lo cual diversos sustratos pueden ser oxidados. Algunas enzimas de los peroxisomas utilizan el peróxido de hidrógeno para la oxidación de sustratos ($H_2O_2 + SH_2 \rightarrow 2\ H_2O + S$). La *catalasa* también puede disociarlo dando agua y oxígeno ($2\ H_2O_2 \rightarrow 2\ H_2O + O_2$). Un ejemplo del papel que desempeñan los peroxisomas en el metabolismo oxidativo es la degradación del *etanol* a etanal por medio de la catalasa (p. 326). También el *metanol*, el *formaldehído*, el *ácido fórmico* y los *nitritos* son oxidados y desintoxicados por los peroxisomas.

B. Funciones

Los peroxisomas intervienen en la degradación oxidativa de diferentes metabolitos de los lípidos y de algunos aminoácidos. Para ello utilizan **oxígeno** molecular que es reducido a **peróxido de hidrógeno** (H_2O_2) tóxico. Entre las acciones más importantes de los peroxisomas se halla el acortamiento de ácidos grasos **extralargos** ($> C_{18}$) y de **ácidos grasos ramificados metilados** (AG, p. 148), la transformación del colesterol a **ácidos biliares** (p. 320) y la síntesis de **plasmalógenos** (eterfosfolípidos, p. 40).

Otras funciones de los peroxisomas son la desintoxicación del **glioxilato** mediante la transformación de glicina, con ayuda de una *glioxilato-aminotransferasa*, la degradación de aminoácidos D por medio de *D-aminoácido-oxidasas* formadoras de H_2O_2, la hidrólisis de **epóxidos lipofílicos** y la eliminación de **espermina** y de **espermidina** acetiladas.

C. Degradación de ácidos grasos extralargos y de ácidos grasos metilados ramificados

En los peroxisomas se produce una forma alternativa de la β oxidación mitocondrial (p. 146). El proceso en los peroxisomas sirve para el acortamiento de **ácidos grasos de cadena muy larga** ($> C_{18}$), pero no para la obtención de energía. En los peroxisomas durante el primer paso de deshidrogenación de la β **oxidación**, los equivalentes de la reducción son transferidos directamente al oxígeno en lugar de la cadena respiratoria. De esto surge **peróxido de hidrógeno**, el cual es detoxificado por la acción de *catalasas*. Las ulteriores reacciones de la β oxidación en los peroxisomas son similares a las que ocurren en las mitocondrias, aun cuando las enzimas sean esencialmente diferentes.

El acortamiento de ácidos grasos extralargos para crear unidades acetiladas se detiene al alcanzar una longitud de C_4-C_6. Estos ácidos grasos de cadena corta son transferidos como derivados de la carnitina al igual que los grupos acetilo en las mitocondrias y disociados adicionalmente.

Los **ácidos grasos metilados** ramificados, frecuentes derivados de los isoprenoides, son acortados por medio de una α oxidación en C_1 (p. 148) para así poder ser degradados adicionalmente mediante una β oxidación en los peroxisomas. Los productos con longitud de aproximadamente C_8 también son transferidos a las mitocondrias.

D. Enfermedades peroxisomales

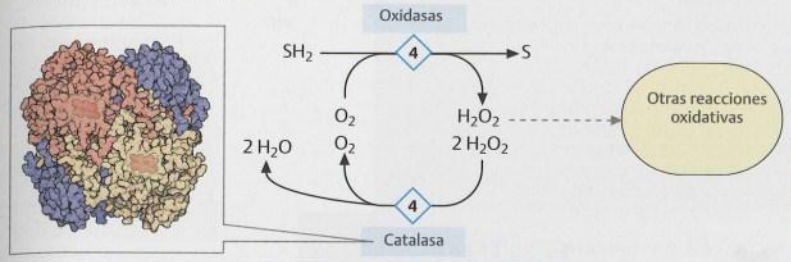
Estas enfermedades se encuadran en pasos de la biogénesis de peroxisomas o bien en la mutación de algunas enzimas que participan en el metabolismo peroxisómico.

El **síndrome de Zellweger** es una enfermedad grave y muy rara, cuya causa se halla en defectos de la formación de los peroxisomas. La falta de peroxisomas daña principalmente al hígado y al cerebro.

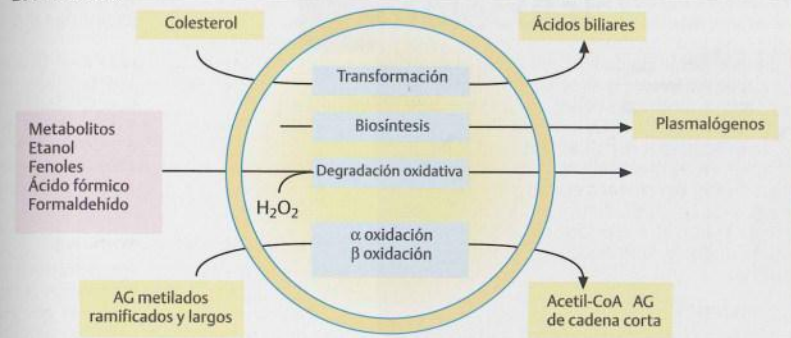
La **adrenoleucodistrofia** se debe a una reducción de *transportadores ABC* (p. 328) en la membrana de los peroxisomas. La presencia aumentada de ácidos grasos extralargos en el plasma es característica de esta enfermedad.

El **síndrome de Refsum** tiene origen en un defecto de la *fitanoil-CoA hidroxilasa*, que cataliza el primer paso de la α oxidación del ácido fitánico. Como consecuencia, este ácido ya no puede ser degradado (p. 148). Como resultado de la acumulación de ácido fitánico aparecen, entre otras patologías, trastornos de la visión, trastornos cardíacos y neuropatías.

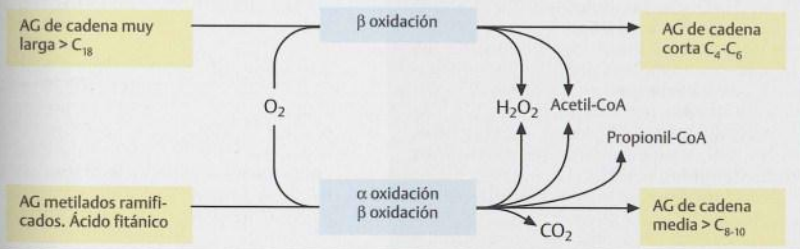
A. Metabolismo oxidativo



B. Funciones



C. Degradación de ácidos grasos extralargos y metilados ramificados



D. Enfermedades peroxisomales

Enfermedad	Causa	Defecto
Síndrome de Zellweger	Trastorno de la biosíntesis de peroxisomas debido a defectos en el transporte de enzimas	Daño a órganos, en especial el hígado y el cerebro; eventuales alteraciones faciales
Adrenoleucodistrofia	Defectos del transportador ABC para ácidos grasos de cadena extralarga	Trastornos neurológicos, debilidad, mareos, atrofia de los NNR, desmielinización encefálica
Síndrome de Refsum	Degradación defectuosa del ácido fitánico	Neuropatías, trastornos: de la visión, de la audición y cardíacos

Genética molecular

Generalidades

La genética molecular ("biología molecular") se ocupa de la bioquímica de los sucesos que participan en la acumulación, la transferencia y la expresión de la información genética.

A. El "dogma central" de la biología molecular

Recién después que la genética clásica aclarase en principio la legitimidad de la herencia de propiedades se pudo reconocer, en las décadas de 1950 y 1960, cuál es el papel que desempeñan los ácidos nucleicos y las proteínas en ese proceso. Quedó en claro así que los *genes* (p. 232) son segmentos de DNA que guardan información en forma codificada para la síntesis de proteínas o de RNA. El "dogma central" de la biología molecular, formulado en 1958 describe el flujo de la información para la *expresión* de la información hereditaria (DNA→RNA→Proteínas).

B. Expresión de la información genética

Algo decisivo para la mayor parte de los procesos de la biología molecular es la capacidad de los ácidos nucleicos para producir apareamientos específicos de **pares de bases** (p. 68).

Almacenamiento. La información genética de todas las células está contenida en la secuencia de bases de su DNA (el RNA como material genético sólo se presenta en los virus, p. 454). La mayoría de los genes codifican proteínas, es decir que contienen la información para la **secuencia** de aminoácidos en una proteína. Cada aminoácido está representado en el DNA por un código (**codón**) constituido por una secuencia de tres pares de bases consecutivas (**triplete**). En el DNA también hay codones que representan la secuencia de la cadena no codificadora y que son leídos en la dirección 5′ → 3′ (p. 68). Así, por ejemplo, en el DNA el codón *TTC* se refiere al aminoácido *fenilalanina* (**2**, p. 246).

Replicación. Durante la división celular toda la información debe ser transferida a las células hijas. Para ello el DNA se copia íntegramente mediante replicación durante la fase S del ciclo celular (p. 444). Cada cadena sirve como matriz para la síntesis de una segunda cadena complementaria (**1**, p. 238).

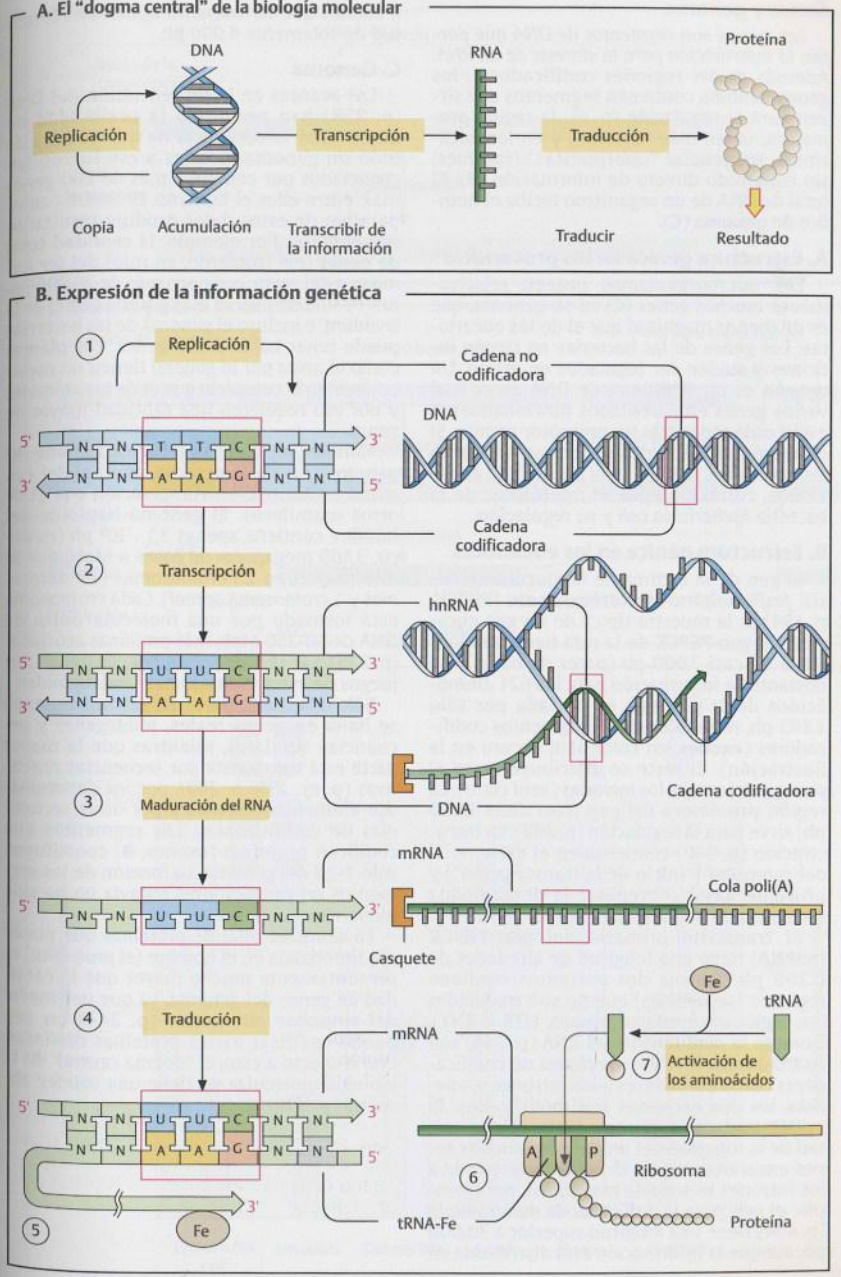
Transcripción. Para la expresión de la información genética una secuencia contenida en el DNA debe ser convertida en la secuencia de una proteína. Como el DNA en sí no participa directamente en la síntesis de proteínas, la información tiene que ser transferida desde el núcleo hasta el sitio en el cual tendrá lugar dicha síntesis en el citoplasma. Para ello es necesario que la información relevante del gen sea *transcrita* a un **hnRNA** (del inglés: RNA nuclear heterogéneo), cuya secuencia sea complementaria de la *cadena codificadora del DNA* (**3**) que es idéntica a la cadena no codificadora, excepto en cuanto al intercambio de timina por uracilo. Así, por ejemplo, del triplete *TTC* del DNA en el hnRNA se obtiene el codón *UUC* del RNA.

Maduración del RNA. En los eucariotas el hnRNA formado debe ser modificado varias veces antes de que pueda abandonar el núcleo como **RNA mensajero** (mRNA, **4**). Durante la maduración deben eliminarse de la molécula las secuencias superfluas (*intrones*) y deben modificarse los dos extremos del transcrito incorporándoles nucleótidos adicionales (p. 244).

Traducción. El mRNA maduro llega al citoplasma y ahí se une a los **ribosomas** que transfieren la información y la convierten en una secuencia polipeptídica. Los ribosomas (ps. 66 y 248) están formados por más de 100 proteínas y muchas moléculas de RNA (rRNA). El rRNA desempeña un papel importante como elemento estructural del ribosoma y también interviene en la unión del mRNA al ribosoma y, como enzima (ribozima), en el enlace de las uniones peptídicas.

La transferencia real de la información se basa en la interacción del codón del mRNA con otra clase de RNA, el **RNA de transferencia** (tRNA, p. 66). Cada uno de los muchos tipos de tRNA representa el aminoácido correcto (el cual está cargado en su extremo 3′) en el ribosoma, según la información contenida en la secuencia de bases del mRNA. Aproximadamente en la parte central de la molécula tienen un triplete complementario del codón del mRNA (en el ejemplo de la página opuesta es el *GAA*) que se llama *anticodón*. Cuando en el mRNA aparece el codón *UUC* el anticodón fija el tRNA-Fe (para la fenilalanina) en el mRNA (**5**) y de ese modo transporta la fenilalanina unida en el otro extremo de la molécula hasta una posición tal que el residuo del aminoácido pueda ser captado por el tRNA vecino en la cadena polipeptídica creciente (**6**).

Activación de los aminoácidos. Antes de su unión con el ribosoma las moléculas de los tRNA deben ser cargadas con los aminoácidos correctos por ligasas específicas (**7**, p. 246). Las *ligasas tRNA-aminoácido* son las que se ocupan de la transferencia (*traducción*) de la información genética desde el plano de los ácidos nucleicos al plano de las proteínas.



Genes y genoma

Los **genes** son *segmentos de DNA que portan la información para la síntesis de un RNA.* Además de las regiones codificadoras, los genes también contienen segmentos que sirven para la regulación (p. ej., la región *promotora*, véase más adelante) y en los eucariotas, secuencias "interpuestas" (*intrones*) sin contenido directo de información (**B**). El total de DNA de un organismo recibe el nombre de **genoma** (**C**).

A. Estructura génica en los procariotas

Los microorganismos poseen relativamente muchos genes (**C**) en su genoma, que es de menor magnitud que el de los eucariotas. Los genes de las bacterias no tienen intrones y suelen ser regulados en grupo. Un **operón** es un segmento de DNA en el cual varios genes emparentados funcionalmente están ordenados tras un promotor común. Si el operón es transcrito se forman al mismo tiempo varios mRNA. En la página 242 analizamos, como ejemplo, el operón *lac* de la bacteria *Escherichia coli* y su regulación.

B. Estructura génica en los eucariotas

El gen de la enzima de la gluconeogénesis, *fosfoenolpiruvato-carboxicinasa* (PEPCK, p. 134) es la muestra típica de un gen eucariota. El gen PEPCK de la rata tiene una longitud de casi 7.000 pb (pares de bases). No obstante, la información para los 621 aminoácidos de la proteína es portada por sólo 1.863 pb, repartidos en 10 segmentos codificadores (**exones**, en color azul oscuro en la ilustración). El resto se distribuye entre el **promotor** (rosa) y los **intrones** (azul claro). La región promotora del gen (con unos 1.000 pb) sirve para la regulación (p. 242). La transcripción (p. 240) comienza en el extremo 3′ del promotor ("inicio de la transcripción") y prosigue hasta sobrepasar la denominada secuencia de poliadenilación.

El transcrito primario del gen PEPCK (**hnRNA**) tiene una longitud de alrededor de 6.200 pb. En sus dos extremos contiene regiones (secuencias) que no son traducidas (en inglés *untranslated regions*, UTR = RNT). Durante la maduración del RNA (p. 244) son apartadas las RNT y las regiones no codificadoras correspondientes a los intrones y, además, los dos extremos son modificados. El **mRNA** traducible maduro tiene sólo la mitad de la longitud del hnRNA. En muchos genes eucariotas la porción que corresponde a los intrones es todavía mayor. Así, por ejemplo, el gen para la *reductasa de dihidrofolato* (p. 454) tiene una longitud superior a 30.000 pb, aunque la información está distribuida en 6 exones que en conjunto tienen una longitud de solamente 6.000 pb.

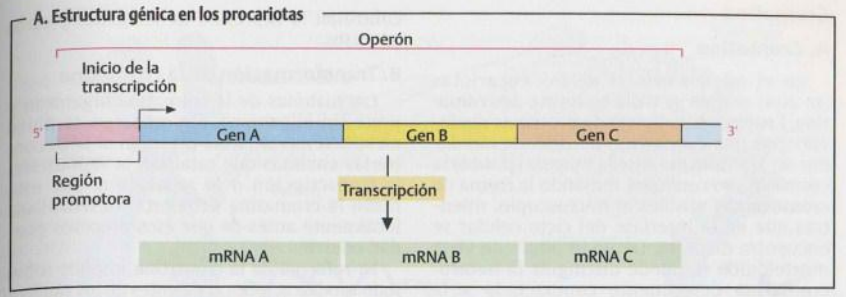
C. Genoma

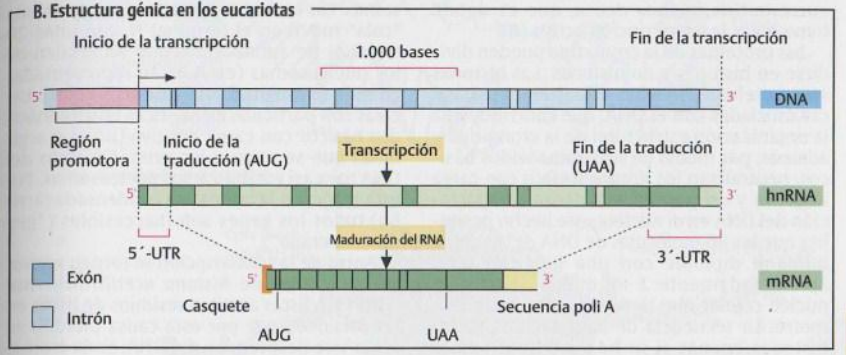
Los avances en la secuenciación del DNA (p. 258) han permitido la posibilidad de determinar la secuencia de nucleótidos de todo un genoma. Gracias a eso fueron secuenciados por completo más de 200 genomas, entre ellos el humano. El análisis comparativo de estos datos produjo resultados inesperados. Por ejemplo, la **cantidad total de genes** (eje izquierdo, en rojo) del *ser humano* o del *ratón*, con poco más de 20.000 genes es sólo tres veces más grande que el de la *levadura*, e incluso el genoma de las bacterias puede tener hasta 6.000 genes. Las plantas como el *arroz* por lo general tienen un metabolismo más complejo que el de los animales y por eso requieren una cantidad mayor de genes.

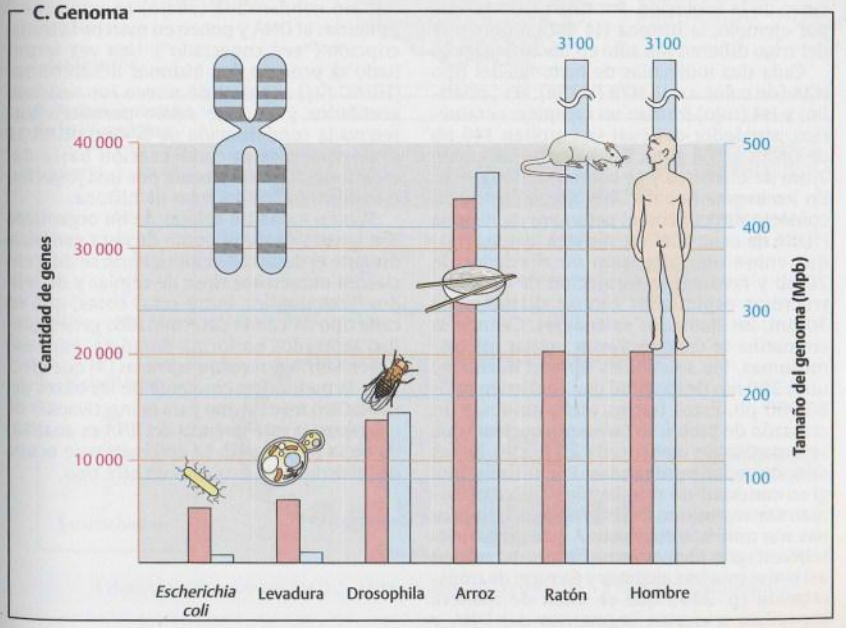
También en lo que se refiere al **tamaño del genoma** (eje de la derecha, azul) el del humano es discreto en comparación con el de otros mamíferos. El genoma haploide del hombre contiene apenas $3{,}1 \cdot 10^9$ pb (es decir, 3.100 megapares de bases = Mpb) que se distribuyen en 23 *cromosomas* (22 *autosomas* y 1 *cromosoma sexual*). Cada cromosoma está formado por una molécula única de DNA de 50-250 Mpb, más proteínas asociadas (p. 235). Las células somáticas contienen dos juegos de estos cromosomas: son *diploides*.

Sólo una cuarta parte del genoma humano se halla en genes reales, *seudogenes* y secuencias similares, mientras que la mayor parte está compuesta por secuencias repetitivas (p. ej., STR, p. 260), por los denominados elementos móviles y por otras secuencias no codificadoras. Los segmentos que codifican proteínas (exones, **B**) constituyen sólo 1-2% del genoma. La función de los segmentos no codificadores todavía no ha sido plenamente aclarada.

La cantidad total de proteínas que puede ser sintetizada en el hombre (el *proteoma*) es presuntamente mucho mayor que la cantidad de genes del genoma, ya que por medio del *empalme alternativo* (p. 244) un gen puede codificar varias proteínas distintas. Con respecto a esto, el "dogma central" de la biología molecular no tiene una validez absoluta (p. 230).







Cromatina

A. Cromatina

En el núcleo celular de los eucariotas (p. 204) el DNA se halla en forma de **cromatina**. Ésta es un complejo de proteínas nucleares con una proporción de DNA de alrededor de 1/3. Sólo durante la mitosis (p. 444) la cromatina se condensa tomando la forma de **cromosomas** visibles al microscopio, mientras que en la interfase del ciclo celular se encuentra dispersa. Desde el punto de vista morfológico se puede distinguir la **heterocromatina** densamente compactada y la **eucromatina**, menos densa, que es donde tiene lugar la transcripción activa (**B**).

Las proteínas de la cromatina pueden dividirse en histonas y no histonas. Las **histonas** son proteínas pequeñas y fuertemente básicas asociadas con el DNA, que contribuyen a la organización estructural de la cromatina y además, por medio de sus aminoácidos básicos, neutralizan los grupos fosfato con carga negativa y así permiten la densa compactación del DNA en el núcleo; este hecho posibilita que las 46 moléculas de DNA del genoma humano diploide con una longitud total aproximadamente 2 m, quepa dentro del núcleo celular que tiene sólo 10 µm de diámetro. La secuencia de aminoácidos de las histonas apenas si se ha modificado en el curso de la evolución. Por esta razón es que, por ejemplo, la histona H4 del hombre y la del trigo difieren tan sólo en un aminoácido.

Cada dos moléculas de histonas del tipo **H2A** (de color azul), **H2B** (verde). **H3** (amarillo) y **H4** (rojo) forman un complejo octamérico, alrededor del cual se enrollan 146 pb de DNA con 1,8 giros. Estas partículas miden 7 nm de diámetro y se llaman **nucleosomas**. En los segmentos de DNA que no están en contacto directo con el **octámero de histona** ("DNA de conexión") se fija otra histona (**H1**) que cubre una extensión de alrededor de 20 pb y favorece la formación de superestructuras espiraladas con un diámetro de 30 nm, los llamados **solenoides**. Cuando la cromatina se condensa para formar los cromosomas, los solenoides forman **bucles** de unos 200 nm de longitud que contienen unos 80.000 pb. Estos bucles están unidos a un armazón de proteínas (**armazón nuclear**) que se organiza de nuevo cada 20 bucles en las denominadas **minibandas**. Por último, una gran cantidad de minibandas apiladas forman un cromosoma. Las **proteínas no histonas** son muy heterogéneas. A este grupo pertenecen las *proteínas estructurales* del núcleo así como muchas *enzimas* y *factores de transcripción* (p. 240), que se unen de manera específica a ciertos segmentos del DNA y controlan la expresión de los genes y otros procesos.

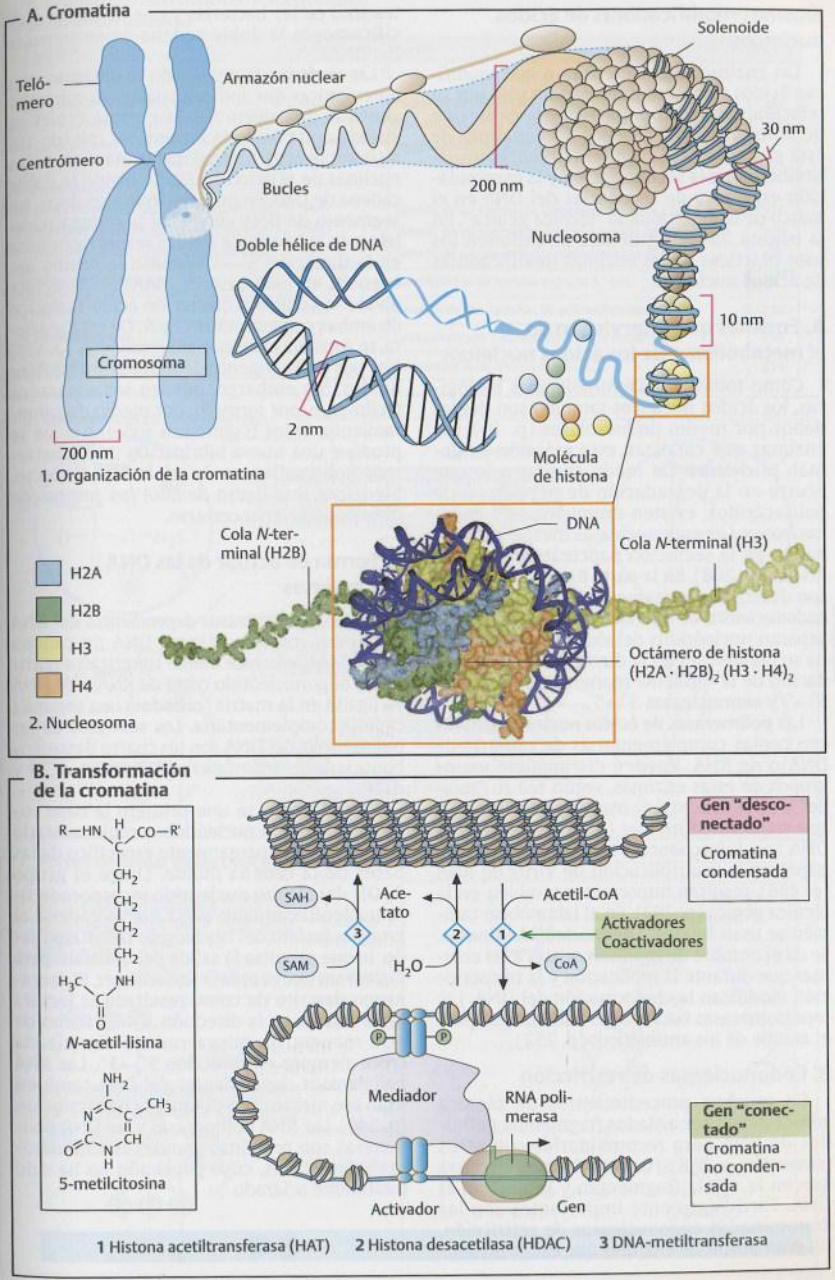
B. Transformación de la cromatina

Las histonas de la cromatina organizan y protegen el genoma. Sin embargo, también en la heterocromatina protegen el DNA contra las enzimas que catalizan la replicación, la transcripción o la reparación. Por esta razón la cromatina debe estar desenrollada localmente antes de que esos procesos puedan ocurrir.

La **reforma de la cromatina** implica sobre todo modificaciones covalentes de los nucleosomas. Las histonas del octámero portan una "cola" móvil en el terminal *N*, con unos 20 residuos de aminoácidos que sobresalen de los nucleosomas (en **A** están representadas en toda su longitud sólo 2 de las 8 colas). Las colas son particularmente ricas en aminoácidos básicos con carga positiva (lisina y arginina) que se unen a los grupos fosfato del DNA para así estabilizar los nucleosomas. Por esta razón, en la cromatina condensada (arriba) todos los genes son inaccesibles ("gen desconectado").

Antes de la transcripción se tornan activas las moléculas de *histona acetiltransferasa* (HAT [1]). Éstas acetilan residuos de lisina en las colas, los que por esta causa pierden su carga y se desprenden del DNA. En la cromatina no condensada (abajo) se unen otras proteínas al DNA y ponen en marcha la transcripción ("gen conectado"). Una vez terminado el proceso, las *histonas desacetilasas* (HDAC [2]) separan de nuevo los residuos acetilados y de este modo permiten una renovada condensación de la cromatina. La prosecución de la condensación hasta dar cromosomas es favorecida por una *fosforilación* adicional de las colas de histona.

Si bien todas las células de un organismo son iguales desde el punto de vista genético, durante el desarrollo embrionario se diferencian en numerosos tipos de células y de tejidos. Esto implica, entre otras cosas, que en cada tipo de célula determinados genes quedan relegados en forma duradera. Para eso sirven las *DNA-metiltransferasas* [3] que efectúan la metilación covalente de las bases del DNA. Otro mecanismo para la inactivación de los genes, la *interferencia del RNA* es analizada en la página 262. La *epigenética* se ocupa de investigar los procesos de este tipo.



Enzimas modificadoras de ácidos nucleicos

Las enzimas que sintetizan o que modifican ácidos nucleicos interesan no sólo por su relación con la acumulación y la expresión de la información genética. Las enzimas de este grupo son también herramientas insustituibles para la secuenciación y la manipulación específica de secuencias del DNA en el marco de la denominada "técnica génica". En la página 356 y siguientes se exponen los usos prácticos de las enzimas modificadoras de ácidos nucleicos.

A. Enzimas que intervienen en el metabolismo de los ácidos nucleicos

Como todas las macromoléculas biológicas, los ácidos nucleicos también son degradados por medio de *hidrolasas* (p. 10). Las enzimas que catalizan esta reacción se llaman **nucleasas**. De modo similar a lo que ocurre en la degradación de péptidos o de polisacáridos, existen *exonucleasas* y *endonucleasas*. Las endonucleasas inespecíficas se hallan en la secreción pancreática (DNasas, RNasas, p. 268). En la parte **B** de la ilustración son descritas precisamente las denominadas *endonucleasas de restricción*. Las enzimas que separan nucleótidos del extremo de la cadena se dividen según la dirección de la degradación de la siguiente manera: exonucleasas 5´→3´y exonucleasas 3´→5´.

Las **polimerasas de ácidos nucleicos** producen copias complementarias de cadenas de DNA o de RNA. Pueden distinguirse varios grupos de estas enzimas, según sea su "molde" y su producto. Las *transcriptasas inversas* que transcriben moldes (matrices) de RNA a DNA son infrecuentes; éstas, además de su papel en la multiplicación de virus de RNA (p. 456), resultan importantes también en la técnica génica (p. 262). En el laboratorio también se usan **ligasas** y **polinucleótido cinasas**. Se da el nombre de **topoisomerasas** a las enzimas que durante la replicación y la transcripción modifican la conformación del DNA. Las topoisomerasas bacterianas son blancos para el ataque de los antibióticos (p. 252).

B. Endonucleasas de restricción

En muchos procedimientos de técnica génica deben ser aislados fragmentos definidos de DNA para recombinarlos con otros (*clonación*, p. 256). Para eso se usan enzimas que en la célula fragmentan y reunifican el DNA. Particularmente importantes son las denominadas *endonucleasas de restricción*, un gran grupo de enzimas que están presentes sólo en las bacterias y que dividen específicamente la doble cadena de secuencias del DNA.

Las enzimas de restricción se designan con abreviaturas que indican cuál es su microorganismo de origen. Así, la enzima *Eco*R1 es aislada de la bacteria *Escherichia coli* (de ahí su nombre *Eco*). Al igual que la mayoría de las enzimas de restricción, *Eco*R1 divide la doble cadena de DNA en un *palíndromo*, es decir, un segmento de DNA en el cual la cadena paralela y la antiparalela (leídas respectivamente en la dirección 5´→3´) poseen la *misma* secuencia, en este caso: 5´-GAATTC-3´. *Eco*R1 divide las uniones diéster de ácido fosfórico de ambas cadenas entre G y A. De esta manera se forman *extremos sobresalientes* (AATT) que por apareamiento de bases se mantienen unidos. Sin embargo, pueden ser separados fácilmente, por ejemplo, por medio de calentamiento. Si los fragmentos son enfriados se produce una nueva hibridación de los extremos sobresalientes en el orden correcto. Mediante una *ligasa de DNA* los puntos de división vuelven a cerrarse.

C. Forma de actuar de las DNA polimerasas

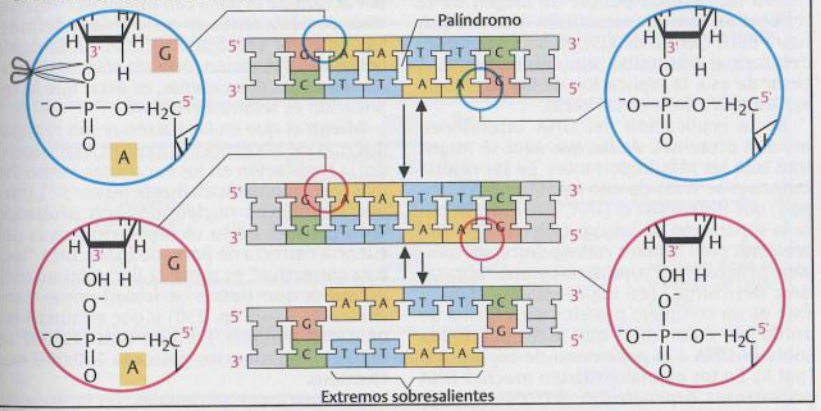
Las *DNA polimerasas dependientes del DNA* requieren como matriz un DNA de cadena única. Mediante este molde sintetizan a partir de un oligonucleótido corto de RNA o de DNA ya ligado en la matriz (**cebador**) una segunda cadena complementaria. Los sustratos de las polimerasas del DNA son los cuatro desoxirribonucleósido-trifosfatos: **dATP, dGTP, dCTP** y **dTTP**.

En cada paso se une primero la base correspondiente al nucleótido complementario por medio del apareamiento específico de las bases de la cadena molde. Luego el grupo 3´-OH del último nucleótido incorporado fija nucleofílicamente en la nueva cadena el grupo α fosfato del nucleósido trifosfato fijado, lo que propicia la salida del difosfato para formar un nuevo enlace fosfodiéster. El mecanismo descrito da como resultado la lectura de la matriz en la dirección 3´→5´. Dicho de otra manera, la nueva cadena sintetizada crece siempre en **dirección 5´→3´**. Las *RNA polimerasas dependientes del DNA* también usan ese mecanismo durante la transcripción (p. 240). Las RNA polimerasas y las DNA polimerasas son proteínas grandes con numerosas subunidades, cuyo papel aún no ha sido totalmente aclarado.

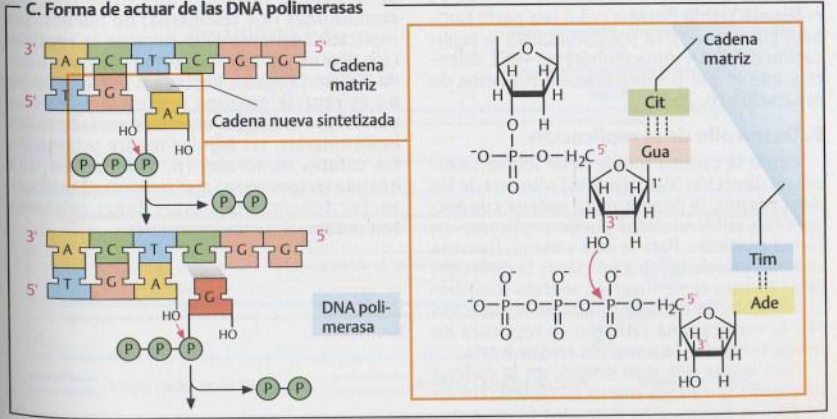
A. Enzimas que intervienen en el metabolismo de los ácidos nucleicos

Enzima	Actúan sobre	Acción	Página
Nucleasas			
Endonucleasas (RNasa, DNasa)	RNA, DNA	Hidrólisis de enlaces fosfodiéster	268
Endonucleasas de restricción	DNA	División específica de secuencias de ambas cadenas	236
Exonucleasas	RNA, DNA	Separación de nucleótidos a partir del extremo	-
Polimerasas			
DNA polimerasas dependientes del DNA	DNA	Síntesis de un segmento complementario de DNA	236
DNA polimerasas dependientes del RNA	DNA	Síntesis de un segmento complementario de RNA	238
RNA polimerasas dependientes del DNA	DNA	Síntesis de un segmento complementario de DNA	456
Polinucleótido cinasas	DNA, RNA	Transferencia de fosfato al grupo 5´-OH	-
Ligasas	DNA	Ligación de dos cadenas de polinucleótidos	238
Topoisomerasas	DNA	Desespiralizado y desenrollado de la doble hélice	238
Metiltransferasas	DNA	Transferencia de grupos metilo a C o A	234

B. Endonucleasas de restricción



C. Forma de actuar de las DNA polimerasas



Replicación

Para la transmisión de la información genética a las dos células hijas durante la división celular debe obtenerse una copia completa del genoma antes de la mitosis (p. 232). Este proceso que ocurre durante la fase S del ciclo celular (p. 444), se denomina **replicación** (abreviatura de "reduplicación idéntica").

A. Horquilla de replicación

La replicación se inicia en sitios determinados del DNA, los denominados **puntos de origen de la replicación** (abreviatura: "ori") y continúa en ambas direcciones. Por lo tanto, en sentidos opuestos se forman dos **horquillas de replicación** en las que ambas cadenas se replican simultáneamente (**B**). Para que los grandes genomas de los animales puedan ser replicados en un tiempo razonable, contienen numerosos puntos de origen de la replicación, con una separación desde 10 kpb hasta unos cientos de kpb, en los cuales pueden formar horquillas simultáneamente. A pesar de eso, la replicación de las células de los animales dura varias horas.

En la replicación del DNA intervienen muchas proteínas, de las que aquí se muestran sólo las más importantes. En las células humanas se trata de una *topoisomerasa* (topo I) que desenrolla el DNA, una *helicasa* para la separación de las dos cadenas de DNA, *proteínas para ligado a cadena única*, un *complejo primasa* (pol α/primasa) y una "abrazadera deslizante" (en inglés: *sliding clamp*). Éste es un complejo proteínico en forma de anillo (en color rojo) que mantiene fijada sobre el DNA a la *polimerasa* de replicación (pol δ). En los animales existen muchas *DNA polimerasas dependientes del DNA* (pol, p. 236). En el hombre el genoma nuclear es replicado por la enzima pol δ (en parte también por la pol ε). La pol γ sirve para la replicación del DNA mitocondrial (p. 126), mientras que la pol β interviene en procesos de reparación (p. 254).

B. Desarrollo de la replicación

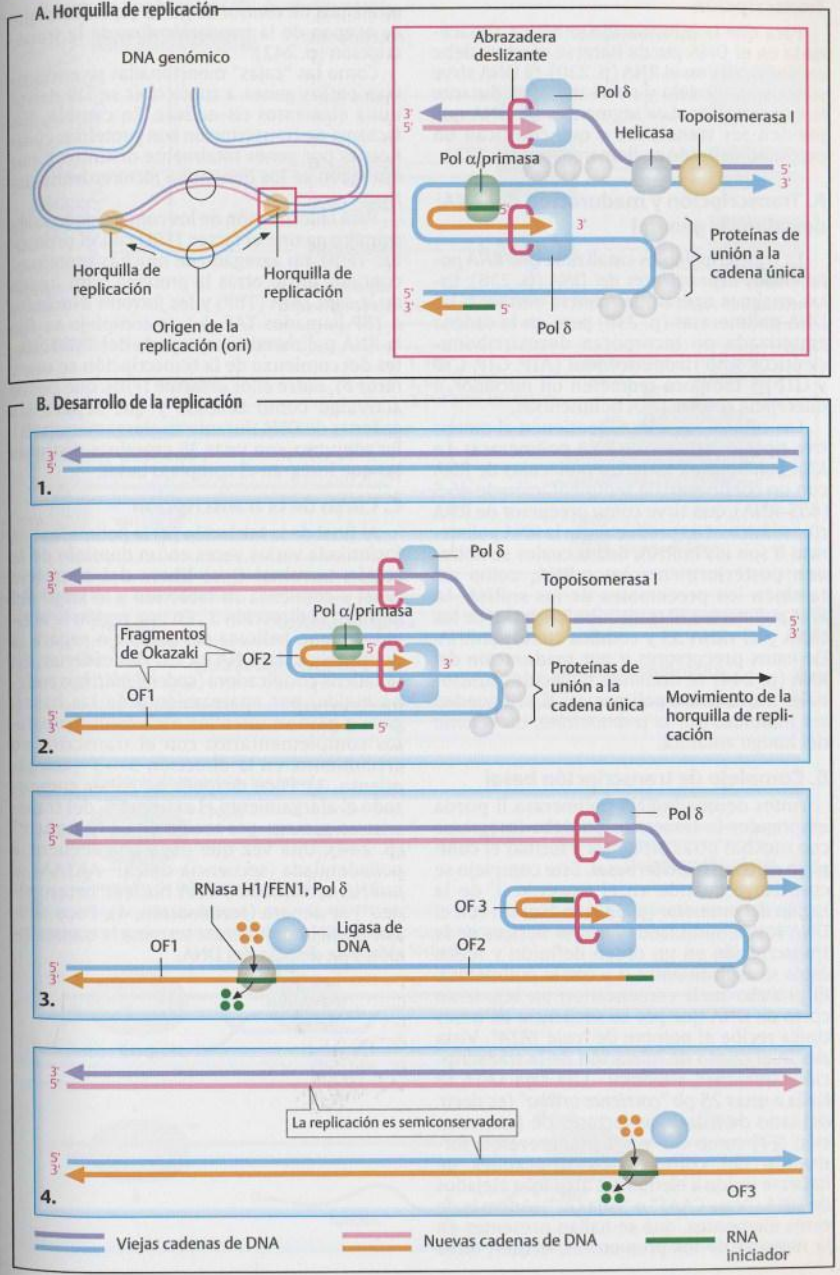
Como la cadena molde debe leerse siempre en dirección 3′→5′ (p. 236) sólo una de las dos cadenas, la denominada **cadena conductora** (en color violeta) puede replicarse en forma *continua*. Para la otra cadena, llamada **cadena retardada** (en azul claro), la dirección de la lectura tiene lugar en *sentido contrario* al movimiento de la horquilla de replicación (**1**). Si esta cadena también se replicara en forma continua, la horquilla se disolvería.

Para evitar que esto ocurra, en la cadena retardada la cadena nueva se sintetizará en pequeños fragmentos llamados **fragmentos de Okazaki** en honor a su descubridor. Cada uno de estos fragmentos comienza en su extremo 5′ con un cebador de alrededor de 10 nucleótidos de RNA (en color verde), formado por actividad de primasa de los *complejos pol α/primasa* y que sirve como secuencia de inicio para la DNA polimerasa. El cebador resulta alargado, primero por actividad de la pol α y después por la pol δ (**2**, en color naranja). Luego de la formación de varios miles de nucleótidos se interrumpe la síntesis de ese fragmento y empieza la de uno nuevo.

Los nuevos fragmentos de Okazaki formados (COF) aún están ligados entre sí y contienen además RNA (**3**) en su extremo 5′. A cierta distancia de la horquilla de replicación la *RNasa H1* y la denominada *endonucleasa flap 1* (FEN1) degrada al iniciador de RNA. Finalmente las brechas que quedan son llenadas por acción de la pol δ con unidades constitutivas de DNA, antes de ser cerradas definitivamente por una *ligasa de DNA*. En la doble hélice de DNA recién formada sólo se sintetizó una de las dos cadenas, es decir que la replicación es *semiconservadora*.

Mientras que en las bacterias son replicados más de 1.000 nucleótidos (nt) por segundo, la replicación en los eucariotas es mucho más lenta (aproximadamente 50 nt · s^{-1}), porque los nuevos nucleótidos son probados poco después de su incorporación en la secuencia correcta de pares de bases. Esta **"lectura correctiva"** es provista por subunidades de pol δ, que tienen actividad como exonucleasas 3′→5′ (p. 236) y que eliminan las unidades erróneas. Por esta causa es que se registra sólo un error por cada 100.000 nucleótidos.

Informaciones adicionales. En la mayoría de las células somáticas los extremos de los cromosomas (los **telómeros**) no pueden ser replicados enteramente durante la replicación. Por eso es que se acortan con cada nueva división celular, hasta que por último ya no es posible ninguna replicación de estas partes. Los animales unicelulares, las células embrionarias, las células madre y también las células tumorales (p. 452) tienen una enzima (**telomerasa**) que renueva el telómero. Por consiguiente, estas líneas celulares son potencialmente inmortales.



Transcripción

Para que la información genética almacenada en el DNA pueda hacerse efectiva debe ser transcrita en el RNA (p. 230). El DNA sirve sólo como modelo y no se modifica durante la **transcripción**. Los segmentos de DNA que pueden ser transcritos y que codifican un producto definido se llaman **genes** (p. 232).

A. Transcripción y maduración del RNA: descripción general

La **transcripción** es catalizada por *RNA polimerasas dependientes del DNA* (p. 236). Estas enzimas operan de manera similar a las DNA polimerasas (p. 238) pero en la cadena sintetizada no incorporan desoxirribonucleóticos sino *ribonucleótidos* (ATP, GTP, CTP y UTP) y tampoco requieren un *iniciador*, a diferencia con las DNA polimerasas.

Las células eucariotas contienen al menos tres tipos diferentes de RNA polimerasas. La *RNA polimerasa I* sintetiza moléculas de RNA con un coeficiente de sedimentación de 45 S (45S-RNA), que sirve como precursor de RNA ribosómicos. Los productos de la *RNA polimerasa II* son los hnRNA, de los cuales se obtienen posteriormente los mRNA, como así también los precursores de los snRNA. La *RNA polimerasa III* transcribe los genes de los tRNA y el rRNA 5S y codifica ciertos snRNA. De estos precursores y por **maduración del RNA** (p. 244) se obtienen moléculas funcionales del RNA. Las polimerasas II y III pueden ser inhibidas por la *α-amanitina*, un veneno del hongo amanita.

B. Complejo de transcripción basal

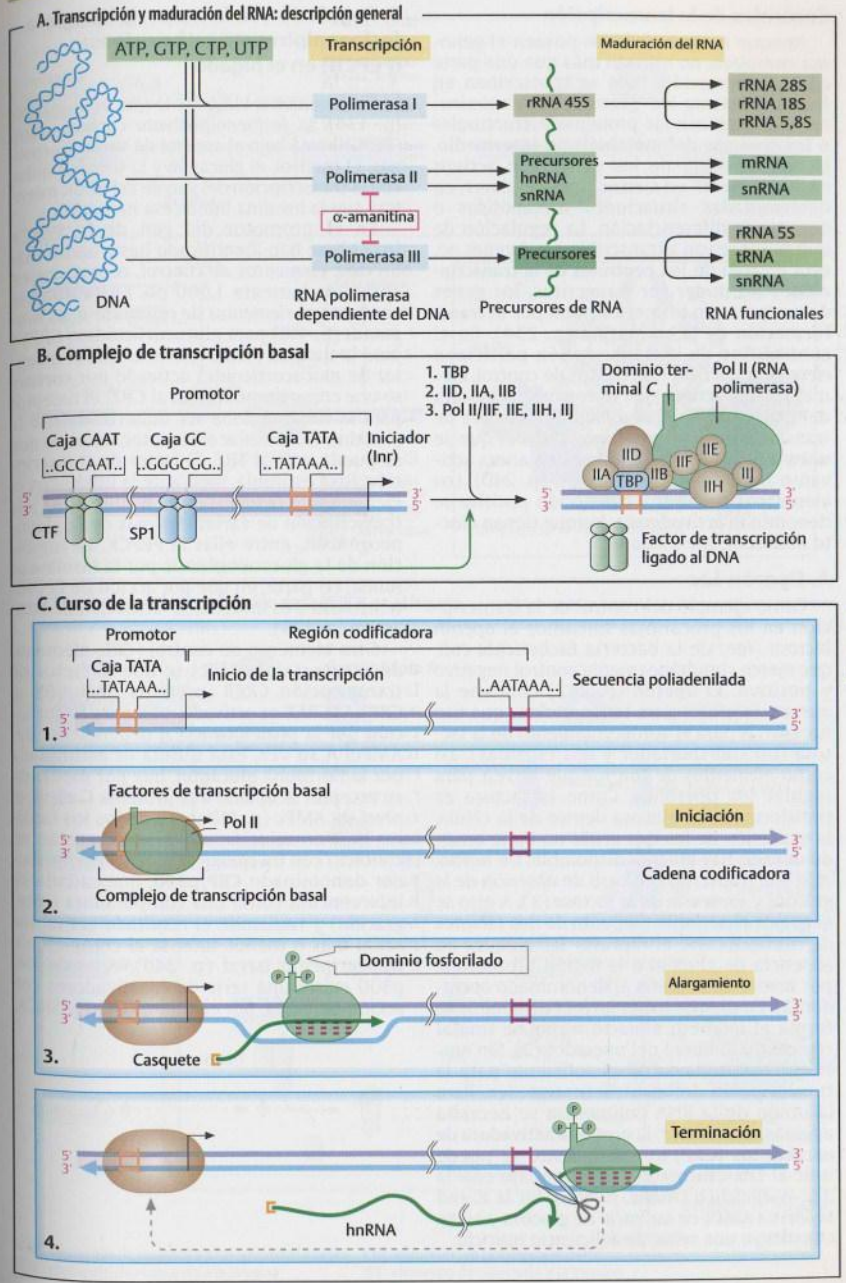
Antes de que la RNA polimerasa II pueda emprender la transcripción debe integrarse con muchas otras proteínas y formar el **complejo de transcripción basal**. Este complejo se constituye cuando en el extremo 3′ de la *región del promotor* (p. 322) se asocian con el DNA los denominados *factores básicos de la transcripción* en un orden definido y luego éstos se asocian entre sí y con la polimerasa. El proceso suele comenzar en un segmento corto de DNA que por su secuencia de bases típica recibe el nombre de "*caja TATA*". Vista desde el punto de iniciación de la transcripción (iniciador, símbolo:), la caja TATA se halla a unas 25 pb "*corriente arriba*" (es decir, del lado de 5′). Otros factores de transcripción (FT) como *CTF* y *SP1* promueven la formación del complejo basal después de haberse unido a elementos algo más alejados de DNA ("caja CAAT" o "caja GC"). Además de estos elementos, que se hallan presentes en la mayoría de los promotores, existen otros *elementos de control de genes específicos* que se ocupan de la regulación fina de la transcripción (p. 242).

Como las "cajas" mencionadas se encuentran en los genes a transcribir se las denomina *elementos cis-activos*. En cambio, los factores de transcripción son proteínas codificadas por genes totalmente distintos y por esa razón se los denomina *factores trans-activos*.

Para la formación de los complejos basales primero se une el factor TFIID con el promotor. TFIID, un agregado de muchas proteínas, contiene entre otras la *proteína para ligado de la caja TATA* (TBP) y los *factores asociados a TBP* llamados TAF. A este complejo se fija la RNA polimerasa, con ayuda del TFIIB. Antes del comienzo de la transcripción se unen otros FT, entre ellos el factor TFIIH, que posee actividad como *helicasa* y que separa las cadenas de DNA durante su alargamiento (B). En conjunto, son unas 35 proteínas distintas las que integran el complejo basal.

C. Curso de la transcripción

Al final de la **iniciación** (2) la polimerasa es fosforilada varias veces en un dominio de la región terminal *C*, se libera del complejo basal y comienza su recorrido a lo largo del DNA, en la dirección 3′. En una región la actividad como helicasa del complejo separa la doble hélice del DNA en sus dos cadenas. En la cadena codificadora (*cadena matriz* o *cadena molde*) por apareamiento de las bases, paso a paso se unen los nucleósido-trifosfatos complementarios con el transcrito en crecimiento, en la dirección 5′→3′ (**alargamiento, 3**). Poco después de haber comenzado el alargamiento el extremo 5′ del transcrito se protege por medio de un "casquete" (p. 244). Una vez que llega a la secuencia poliadenilada (secuencia típica: -AATAA) el hnRNA terminado ("RNA nuclear heterogéneo") se separa (**terminación, 4**). Poco después la RNA polimerasa termina la transcripción y se disocia del DNA.



Controles de la transcripción

Aunque todas las células poseen el genoma completo, no utilizan más que una parte de la información. Sólo se transcriben en forma constante los "*genes de mantenimiento*" que codifican las proteínas estructurales o las enzimas del metabolismo intermedio. La mayor parte de los genes son activos exclusivamente en ciertos tipos celulares, en determinadas situaciones metabólicas o durante la diferenciación. La regulación de qué genes se van a transcribir y qué genes no, está a cargo de los **controles de la transcripción**. Para poder ser transcritos, los genes deben pasar en primer término por la **transformación de la cromatina** (p. 234). En el control fino de la transcripción participan *elementos del DNA* (elementos de control, elementos *cis*-activos) en la región promotora del gen y *proteínas reguladoras* (factores de transcripción, factores *trans-activos*) que se unen a esos elementos y de esa manera activan o inhiben la transcripción (p. 240). Los elementos de control con acción positiva se denominan *activadores* y los que tienen efecto inhibidor, *silenciadores*.

A. Operón *Lac*

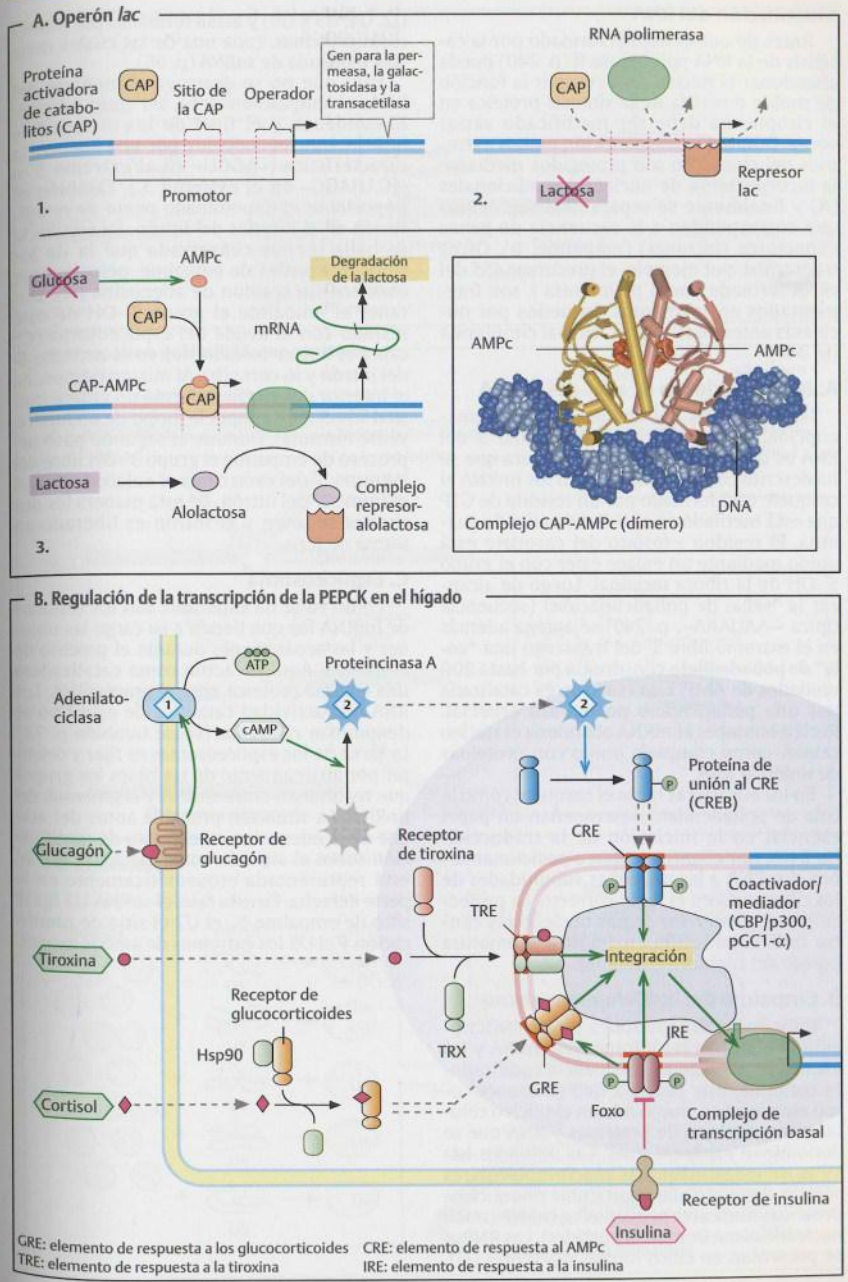
Como ejemplo del control de la transcripción en los procariotas tomamos el *operón lactosa (lac)* de la bacteria *Escherichia coli*, que ejerce simultáneamente control negativo y positivo. El operón (p. 232) contiene la *estructura génica* para tres proteínas que son necesarias para el aprovechamiento de la lactosa (un transportador y dos enzimas), así como *elementos de control* que sirven para regular los operones. Como la lactosa es transformada en glucosa dentro de la célula, la expresión de los tres genes no tiene sentido cuando hay glucosa disponible. De hecho, sólo son transcritos en caso de *ausencia de la glucosa* y *presencia de la lactosa* (**3**). A esto se llega por el accionar conjunto de dos factores de transcripción: el **represor *lac*** bloquea en ausencia de glucosa a la región promotora, por medio de la unión al denominado *operador* (**2**). En caso de haber lactosa disponible se forma el isómero *alolactosa* que se une al represor y lo libera del operador (**3**). Sin embargo, esto todavía no es suficiente para la transcripción de la estructura génica. Para la unión de la RNA polimerasa se necesita además un *inductor*, la **proteína activadora de catabolitos (CAP)** que solamente se puede unir al DNA formando un complejo con la 3′5′-AMPcíclico (**AMPc**, p. 406). En la *E. coli* se forma AMPc *en ausencia* de glucosa y así se constituye una señal de *deficiencia nutricia*.

B. Regulación de la transcripción de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK) en el hígado

Como enzima clave de la gluconeogénesis (p. 134), la *fosfoenolpiruvato carboxicinasa* (PEPCK) está bajo el control de varias hormonas. El cortisol, el glucagón y la tiroxina inducen la transcripción del gen de la PEPCK mientras que la insulina inhibe esa inducción.

En el promotor del gen de la PEPCK (p. 232) se han identificado hasta ahora más de diez *elementos de control*, repartidos en aproximadamente 1.000 pb. Entre ellos se encuentran *elementos de respuesta a las hormonas* (p. 418) para glucocorticoides (*GRE*) y para la tiroxina (*TRE*). Mientras que el receptor de glucocorticoides activado por **cortisol** se une como homodímero al GRE, el receptor para la **tiroxina** debe ser dimerizado con la proteína TRX similar al receptor, antes de que se pueda unir al TRE. El factor de transcripción *Foxo* estimula, mediante la unión con el elemento de respuesta a la insulina (*IRE*), la transcripción de varias enzimas de la gluconeogénesis, entre ellas la PEPCK. La inhibición de la gluconeogénesis por la **insulina** se funda, en parte, en que por acción de la proteincinasa B es inhibida la formación de Foxo activo (p. 428).

Otro elemento de control (*CRE*, elemento de respuesta al AMPc) se une al factor de transcripción *CREB* (proteína de unión al CRE). El CREB es activado mediante fosforilación por la proteincinasa A dependiente del AMPc. A su vez, esta última es estimulada por la hormona **glucagón**, que por medio de su receptor acoplado a la proteína G eleva el nivel de AMPc (p. 410 y ss.). Todos los factores de transcripción mencionados están en contacto con un *complejo coactivador/mediador* denominado **CBP/p300**, que calcula su intervención como una computadora (integración) y transmite el resultado como una señal más o menos intensa al complejo de transcripción basal (p. 240). Además del p300 existe una serie de coactivadores con acción parecida, por ejemplo, PGC-1 y SRC3.



Maduración del RNA

Antes de que el hnRNA formado por la catálisis de la RNA polimerasa II (p. 240) pueda abandonar el núcleo para cumplir la función de molde o matriz de la síntesis proteica en el citoplasma debe ser modificado varias veces. Durante la transcripción ambos extremos del transcrito son protegidos mediante la incorporación de nucleótidos adicionales (**A**) y finalmente se separan los segmentos que corresponden a la secuencia de genes conectores (*introns*) (empalme, **B**). Otros transcritos, por ejemplo, el precursor 45S del rRNA formado por la polimerasa I, son fragmentados en segmentos pequeños por nucleasas antes de su exportación al citoplasma (p. 240).

A. Modificaciones 5´ y 3´ del mRNA

Poco después del comienzo de la transcripción, en los eucariotas el extremo 5´ del RNA es bloqueado por una estructura que se ha descrito como "**casquete**". En los hnRNA el casquete está formado por un residuo de GTP que está metilado en el *N*-7 del anillo de guanina. El residuo γ fosfato del casquete está unido mediante un enlace éster con el grupo 5´-OH de la ribosa terminal. Luego de alcanzar la "señal de poliadenilación" (secuencia típica ···AAUAAA···, p. 240) se agrega además en el extremo libre 3´ del transcrito una **"cola" de poliadenilato** constituida por hasta 200 unidades de AMP. Esta reacción es catalizada por una *poliadenilato polimerasa* especial. Recién entonces el mRNA abandona el núcleo celular como complejo unido con proteínas de unión al RNA.

En los eucariotas tanto el casquete como la cola de poliadenilato desempeñan un papel esencial en la iniciación de la traducción (p. 248), por cuanto ayudan a posicionar sobre el mRNA a las pequeñas subunidades de los ribosomas en el lugar correcto. La protección que ofrecen los demás nucleótidos contra una degradación enzimática prematura parece ser menos importante.

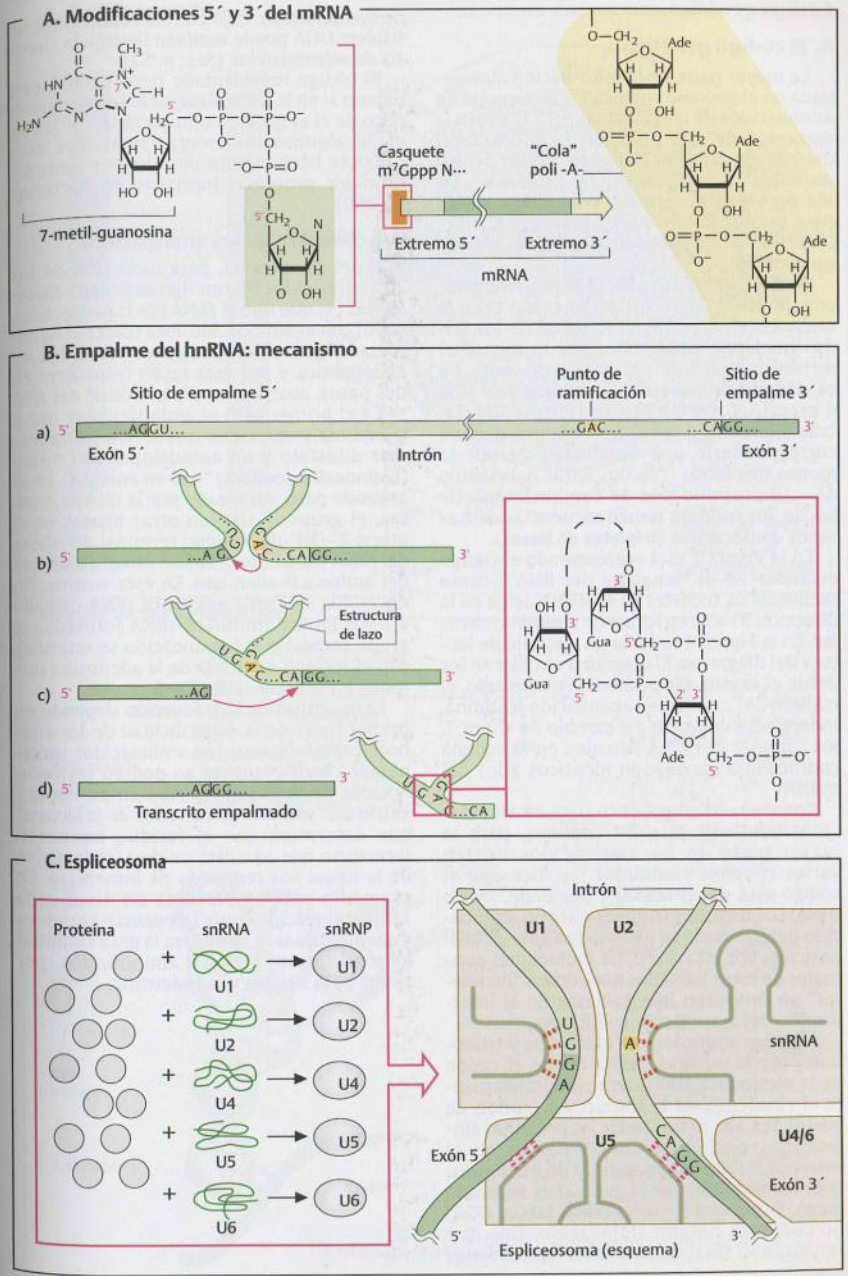
B. Empalme del hnRNA: mecanismo

Inmediatamente después de la transcripción se eliminan los intrones del mRNA y los exones se unen en una secuencia codificadora continua. Este proceso, que se conoce como **empalme** es promovido en el núcleo celular por complejos de proteínas y RNA que se denominan **espliceosomas**. Las unidades básicas de estas máquinas macromoleculares son las denominadas "partículas ribonucleoproteicas nucleares pequeñas" o **snRNP** (*small nuclear ribonucleoprotein particles*). Las RNPsn se presentan en cinco formas diferentes (U1, U2, U4, U5 y U6) y están formadas por numerosas *proteínas*, cada una de las cuales tiene una molécula de *snRNA* (p. 66).

Para que no se destruya el mensaje del RNA, el empalmen debe ser muy preciso. El comienzo y el final de los intrones de hnRNA son reconocidos por una secuencia característica (··AGGU·· en el extremo 5´ o ··[C,U]AGG·· en el extremo 3´). También es importante el denominado *punto de ramificación* en el interior del intrón. Su secuencia se halla menos conservada que la de los sitios terminales de empalme, pero siempre contiene un residuo de adenosina (A). Durante el empalme el grupo 2´-OH de este residuo con la ayuda del espliceosoma (**C**), capta el enlace fosfodiéster en el extremo 5´ del intrón y lo corta (**b**). Al mismo tiempo, en el interior del intrón se forma un enlace inusual 2´→5´ que adopta la *forma de un lazo* (**c**, véase fórmula). Durante el segundo paso del proceso de empalme el grupo 3´-OH libre del extremo 5´ del exón capta el enlace A-G en el extremo 3´ del intrón. De esta manera los dos exones se unen y el intrón es liberado en forma de lazo.

C. Espliceosoma

Como ya se ha explicado, son los residuos de hnRNA los que tienen a su cargo las uniones y las separaciones durante el proceso de empalme. Aquí no actúa como catalizadora una enzima proteica, sino el propio RNA. Los RNA con actividad catalítica de este tipo se denominan *ribozimas* (véase también p. 72). La tarea de los espliceosomas es fijar y orientar por apareamiento de las bases los grupos que reaccionan entre snRNA y segmentos del hnRNA. La situación probable antes del ataque de la adenosina en el punto de ramificación sobre el sitio de empalme 5´ (**B**, Fig. b) está representada esquemáticamente en la parte derecha. En esta fase, el snRNA U1 fija el sitio de empalme 5´, el U2 el sitio de ramificación y el U5 los extremos de ambos exones.



Código genético

A. El código genético

La mayor parte de la información almacenada en el genoma codifica las secuencias de aminoácidos de las proteínas (p. 232). Para la expresión de esas proteínas la información debe traducirse del "lenguaje de los ácidos nucleicos" al "lenguaje de las proteínas". De ahí proviene el término **traducción** usado para indicar la biosíntesis proteica. El "diccionario" válido para la traducción es el **código genético**.

Como hay 20 aminoácidos proteinogénicos (p. 50; o 21 si se cuenta como tal a la selenocisteína, p. 52), el lenguaje de los ácidos nucleicos debe tener por lo menos el mismo número de palabras (**codones**). En el alfabeto de los ácidos nucleicos hay sólo 4 letras (A, G, C y U o T) y para formar 20 palabras diferentes con ellas, a cada una debería corresponderle una dimensión de por lo menos tres letras (con dos letras habría sólo $4^2 = 16$ posibilidades de combinación). De hecho, los codones tienen secuencias de tres bases consecutivas (**tripletes de bases**).

En la Figura **2** está representado el código estándar en el "lenguaje del RNA" (como secuencia de tripletes en el mRNA, leída en la dirección 5´→3´) en forma de *diagrama circular*. En la Figura **1** se halla un ejemplo de lectura del diagrama. El diagrama circular se lee desde el centro a la periferia. Por ejemplo, el triplete CAT codifica el aminoácido histidina. Independientemente del cambio de U por T, los codones del DNA situados en la cadena codificadora (p. 68) son idénticos a los del mRNA.

Como el código genético para 20 aminoácidos contiene $4^3 = 64$ codones, para la mayor parte de los aminoácidos existen varios codones sinónimos (se dice que el código está **degenerado**) y por ende, varios tRNA. Los distintos tripletes para un aminoácido determinado se diferencian sólo en la 3ª posición. Por esta razón, las mutaciones puntuales de estos llamados *nucleótidos "oscilantes"* no conducen inevitablemente al intercambio del aminoácido codificado.

Para dos aminoácidos (metionina y triptófano) existe un solo codón, donde el codón de la metionina **AUG** marca simultáneamente el comienzo de la traducción (**codón de inicio**). Por eso es que todas las proteínas sintetizadas en los ribosomas portan en el extremo *N* primero un residuo de metionina, que, no obstante, por lo general es separado luego. Otros tres tripletes (**UAA, UAG** y **UGA**) no codifican ningún aminoácido, sino que señalizan el final de la traducción (**codones de terminación**). Bajo ciertas condiciones, el triplete UGA puede también llevar a la síntesis de *selenocisteína* (Sec; p. 52).

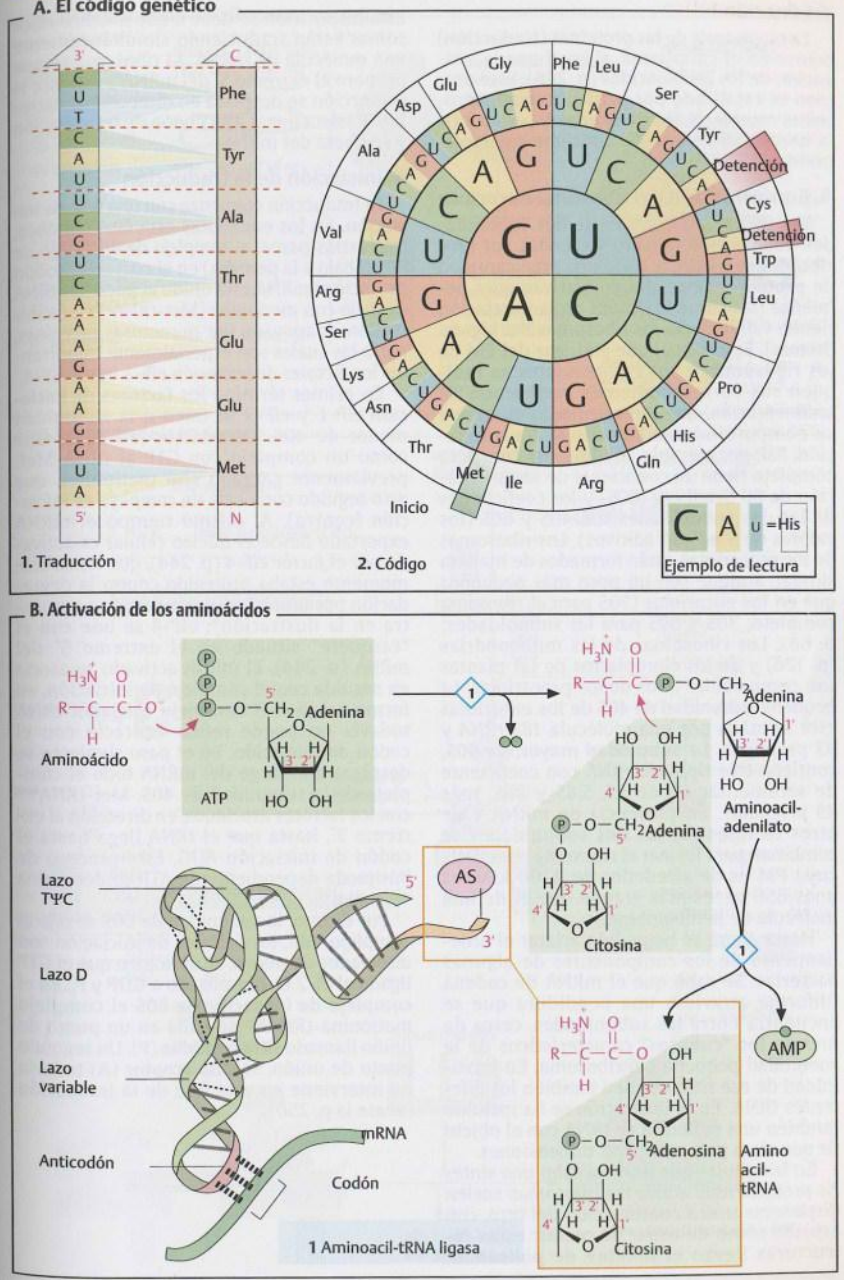
El código representado tiene validez casi universal en la naturaleza; sólo se apartan un poco de él el genoma mitocondrial (p. 126) y el de algunos microorganismos. Por esta causa es básicamente posible, por ejemplo, producir proteínas humanas en bacterias (p. 260).

B. Activación de los aminoácidos

En el citoplasma, para cada uno de los 20 aminoácidos hay un tipo *aminoacil-tRNA-ligasas* [1] que une al tRNA (de transferencia; p. 66) con el aminoácido. Esta reacción denominada **activación de los aminoácidos** es endergónica y por esta razón transcurre en dos pasos, acoplada con la hidrólisis del ATP.

En el primer paso el aminoácido se une a la enzima y reacciona con el ATP hasta formar difosfato y un anhídrido ácido mixto (**aminoacil-adenilato**) "rico en energía". En el segundo paso, catalizado por la misma enzima, el grupo 3´-OH (en otras ligasas es el grupo 2´-OH) del residuo terminal de ribosa del tRNA transfiere el enlace mixto anhídrido del aminoacil-adenilato. En esta sustitución nucleófila se forma **aminoacil-tRNA** cargado y AMP. En los aminoacil-tRNA formados el grupo carboxilo del aminoácido se esterifica con el residuo de ribosa de la adenosina terminal en la secuencia **·CCA-3´**.

La exactitud de la traducción depende en primer lugar de la especificidad de las aminoacil-tRNA-ligasas. Los aminoácidos incorporados erróneamente no podrán ser reconocidos después por los ribosomas. Por eso existe un "*mecanismo corrector de la lectura*" que determina que el residuo aminoacil incorrecto que aún esté unido al sitio activo de la ligasa sea removido de inmediato. En promedio sólo se presenta un error cada 1300 aminoácidos, una frecuencia asombrosamente baja si se considera la gran similitud existente entre algunos aminoácidos, por ejemplo, la leucina y la isoleucina.



Traducción I

La biosíntesis de las proteínas (**traducción**) ocurre en el citoplasma, al igual que la activación de los aminoácidos (p. 246). Este proceso es catalizado por partículas nucleoproteicas complejas, los **ribosomas**, y para cubrir la necesidad de energía consume principalmente GTP.

A. Conformación del ribosoma eucariota

Los ribosomas constan de dos subunidades de diferente tamaño, formadas por **RNA ribosómico** (**rRNA**, p. 66) y una gran cantidad de **proteínas** ribosómicas relativamente pequeñas (las cifras indicadas en la ilustración tienen validez para los ribosomas del hígado de rata). Es habitual que en lugar del PM de los ribosomas y sus componentes se indiquen sus correspondientes *coeficientes de sedimentación*, que son calculados en base a su comportamiento durante la centrifugación. Así, por ejemplo, el ribosoma eucariota completo tiene un coeficiente de sedimentación de 80 Svedberg (80S) y los coeficientes de las dos subunidades son 40S y 60S (los valores de S no son aditivos). Los ribosomas de los procariotas están formados de manera similar, aunque son un poco más pequeños que en los eucariotas (70S para el ribosoma completo, 30S y 50S para las subunidades; p. 66). Los ribosomas de las mitocondrias (p. 126) y de los cloroplastos de las plantas son comparables a los de los procariotas. La pequeña **subunidad de 40S** de los eucariotas está formada por una molécula *18S-rRNA* y *33 proteínas*. La **subunidad mayor, de 60S**, contiene tres tipos de rRNA con coeficiente de sedimentación de *5S*, *5,8S* y *28S*, más *49 proteínas*. En presencia de mRNA y de otros factores (**B**) las dos subunidades se combinan para formar el ribosoma completo, cuyo PM es de alrededor de 4200 kDa, es unas 650 veces más grande que el de una molécula de hemoglobina.

Hasta ahora se ha podido aclarar el ordenamiento de los componentes de algunas bacterias. Se sabe que el mRNA de cadena filiforme atraviesa una hendidura que se encuentra entre las subunidades, cerca de uno de los "cuernos" característicos de la subunidad pequeña del ribosoma. En proximidad de ese sitio se unen también los diferentes tRNA. En la ilustración se ha incluido también una molécula de tRNA con el objeto de que sirva para comparar dimensiones.

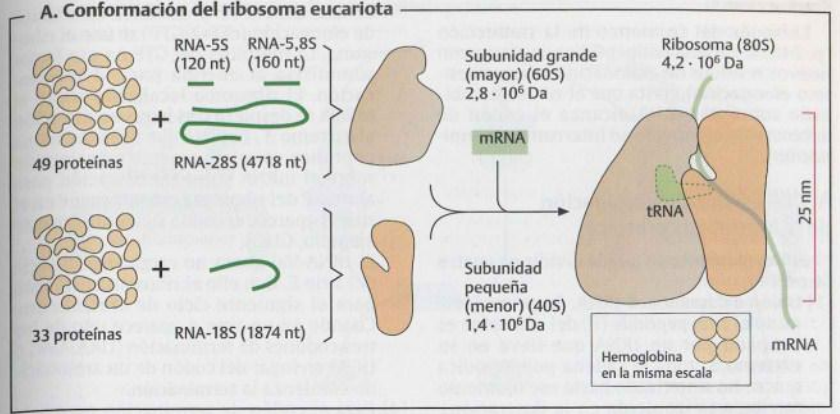
En las células que llevan a cabo una síntesis proteica muy activa los ribosomas suelen disponerse uno a continuación del otro, con aspecto como de collar de perlas: estas estructuras llevan el nombre de **polisomas**. Esta disposición se debe a que muchos ribosomas están traduciendo simultáneamente una molécula de mRNA. El ribosoma se une primero al extremo 5′ del mRNA y durante la traducción se desplaza en dirección al extremo 3′ hasta llegar a su codón de terminación y se libera del mRNA.

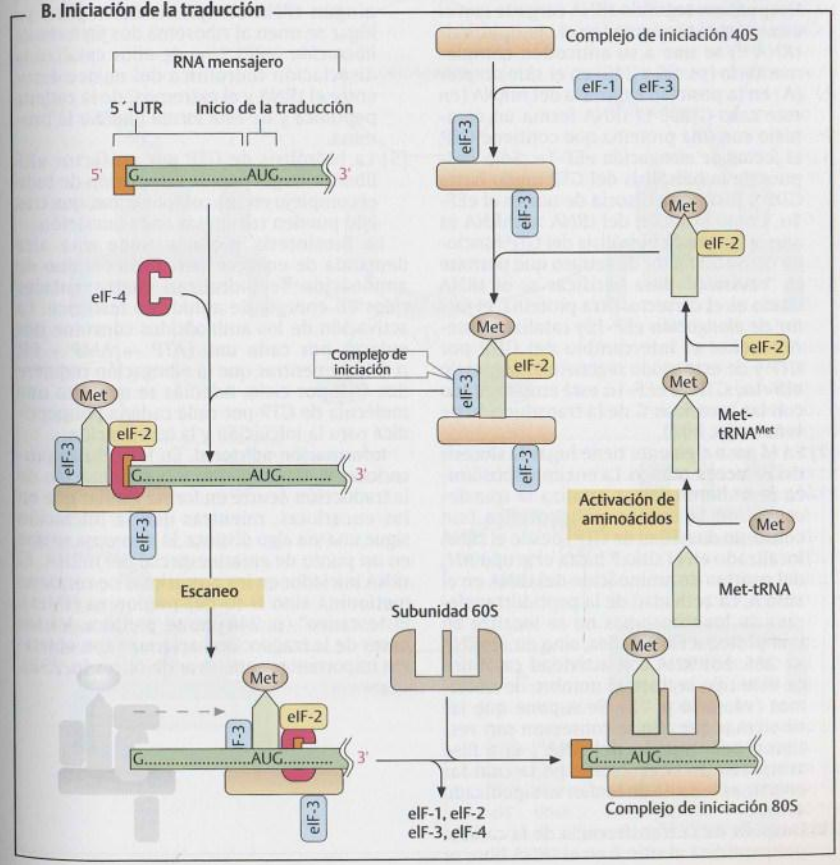
B. Iniciación de la traducción

La traducción comienza con una **fase de iniciación**. En los eucariotas esta fase conduce, tras varios pasos, al *complejo de iniciación* de 80S (abajo a la derecha) en el cual en el codón de inicio el mRNA está unido al iniciador tRNA cargado con metionina (Met-tRNAi^{Met}). La iniciación es apoyada por numerosas proteínas, entre las cuales son especialmente importantes los *factores de iniciación* eIF-1 hasta eIF-4.

En primer término los **factores de iniciación** *eIF-1* y *eIF-3* se unen a la subunidad menor de 40S. Otro factor (*eIF-2*) se une como un complejo con GTP al tRNA-Met, previamente cargado con metionina, que acto seguido conforma un *complejo de iniciación* (centro). Al mismo tiempo el mRNA exportado desde el núcleo celular es activado por el *factor eIF-4* (p. 244), que hasta este momento estaba protegido contra la degradación por unión con proteínas (no se muestra en la ilustración); eIF-4 se une con el "casquete" situado en el extremo 5′ del mRNA (p. 244). El mRNA activado se asocia en seguida con el complejo de iniciación, en forma tal que el complejo iniciador-tRNA todavía no puede tomar contacto con el codón de iniciación. En el paso siguiente se desplaza a lo largo del mRNA todo el complejo de la subunidad de 40S, Met-tRNA^{Met} con los factores asociados, en dirección al extremo 3′, hasta que el tRNA llega hasta el codón de iniciación AUG. Este proceso de búsqueda dependiente de ATP se denomina **"escaneo"**.

Por último, la subunidad de 60S se une al complejo. Allí, los factores de iniciación son disociados de nuevo, situación en que el GTP ligado al FI-2 es hidrolizado a GDP y P_i. En el **complejo de iniciación de 80S** el complejo metionina-tRNA^{Met} se halla en un punto de unión llamado **sitio peptidilo** (**P**). Un segundo punto de unión, el **sitio aceptor** (**A**) todavía no interviene en esta fase de la traducción (véase la p. 250).





Traducción II

Después del comienzo de la traducción (p. 248) la cadena polipeptídica se alarga con nuevos residuos de aminoácido (alargamiento o **elongación**), hasta que el ribosoma ubicado sobre el mRNA alcanza el codón de detención y el proceso se interrumpe (**terminación**).

A. Crecimiento y terminación de la biosíntesis proteica

El **alargamiento** se puede dividir en cuatro fases:

[1] **Unión del aminoacil-tRNA**. En primer término el *sitio peptidilo* (P) del ribosoma es ocupado por un tRNA que lleva en su extremo 3´ toda la cadena polipeptídica que se ha sintetizado hasta ese momento (arriba a la izquierda en la ilustración). Después un segundo tRNA cargado con el aminoácido siguiente (en el ejemplo, Val-tRNA^{Val}) se une a su anticodón complementario (ps. 66 y 246) en el *sitio aceptor* (A) en la posición expuesta del mRNA (en este caso GUG). El tRNA forma un complejo con una proteína que contiene GTP, el *factor de elongación* eEF-1α. Sólo después de la hidrólisis del GTP unido hasta GDP y fosfato se disocia de nuevo el eEF-1α. Como la unión del tRNA al mRNA es aún más laxa, la hidrólisis del GTP funciona como un factor de retraso que permite la "revisión" para verificar si el tRNA unido es el correcto. Otra proteína, el *factor de elongación eEF-1βγ* cataliza posteriormente el intercambio del GDP por GTP y de este modo regenera el complejo eEF-1α/ GTP. El eEF-1α está emparentado con las proteínas G de la transducción de señales (p. 404).

[2] En el paso siguiente tiene lugar la **síntesis del enlace peptídico**. La enzima ribosómica *peptidiltransferasa* cataliza la transferencia de la cadena polipeptídica (sin consumo de ATP ni de GTP) desde el tRNA localizado en el sitio P hasta el grupo NH_2 del residuo de aminoácido del tRNA en el sitio A. La actividad de la peptidiltransferasa de los ribosomas no se localiza en una proteína ribosómica, sino en el rRNA de 28S. Los RNA con actividad catalítica de este tipo reciben el nombre de *ribozimas* (véase la p. 72). Se supone que las ribozimas que aún se conservan son vestigios del "mundo del RNA", una fase temprana de la evolución en la cual las proteínas todavía no tenían su significado actual.

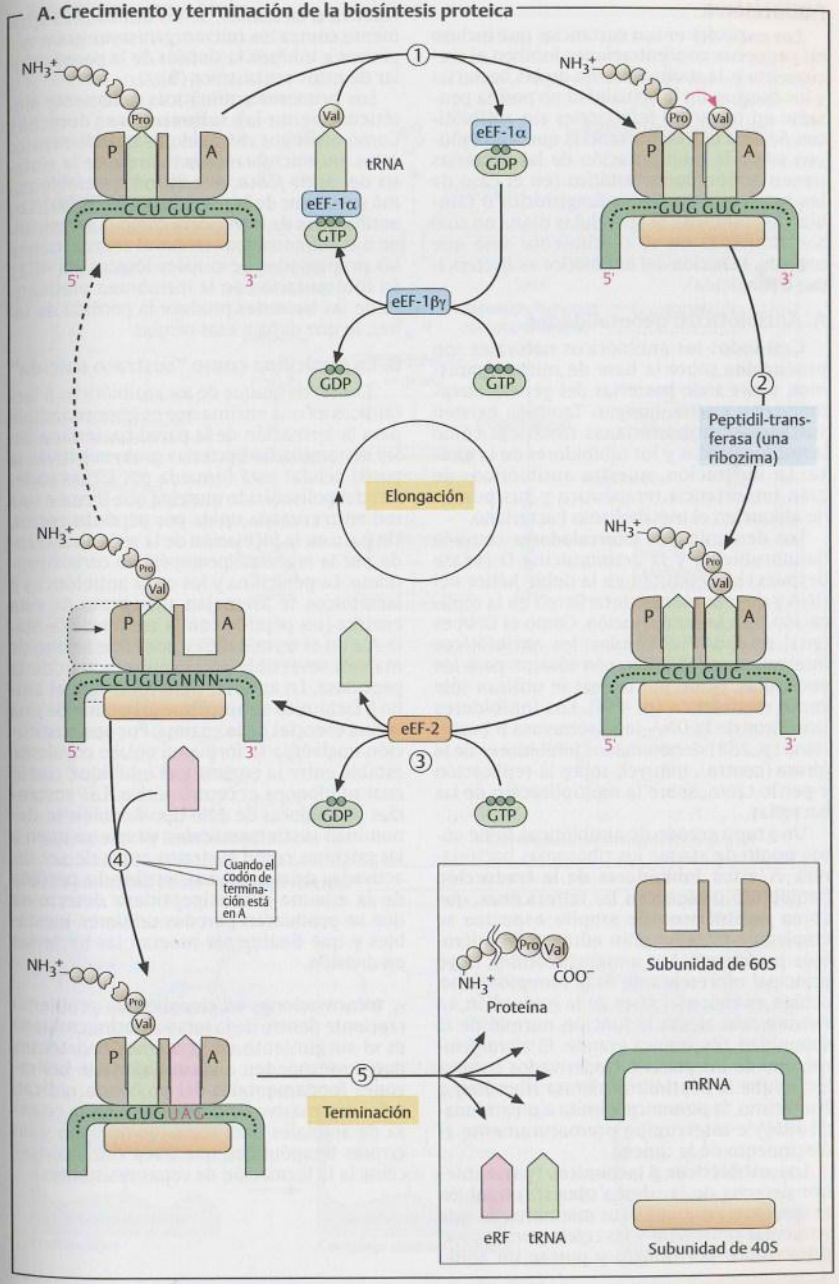
[3] Después de la transferencia de la cadena polipeptídica al sitio A en el tRNA libre se disocia del sitio P y entonces otro factor de elongación (eEF-2/GTP) se une al ribosoma. La hidrólisis del GTP en ese factor suministra la energía para la **translocación**. El ribosoma localizado sobre el mRNA se desplaza tres bases en dirección al extremo 3´. El tRNA que lleva la cadena peptídica es relativamente estacionario sobre el mRNA y por translocación pasa al sitio P del ribosoma, mientras que en el sitio A aparece el codón siguiente (en este ejemplo, GUG).
El tRNA-Val ahora no cargado se disocia del sitio E. Con ello el ribosoma está listo para el siguiente ciclo de crecimiento. Cuando en un sitio A aparece uno de los tres codones de terminación (UAA, UAG o UGA) en lugar del codón de un aminoácido comienza la **terminación**.

[4] Para el codón de terminación no existe ningún tRNA complementario y en su lugar se unen al ribosoma dos *factores de liberación (eRF)*. Uno de ellos cataliza la disociación hidrolítica del enlace éster entre el tRNA y el extremo C de la cadena peptídica y de esta forma libera a la proteína.

[5] La hidrólisis de GTP por un factor eRF libera energía para la disociación de todo el complejo en sus componentes, que tras ello pueden reingresar en la iniciación.

La biosíntesis proteica tiene una alta demanda de energía: para cada residuo de aminoácido se hidrolizan cuatro enlaces ricos en energía de anhídrido fosfórico. La activación de los aminoácidos consume dos enlaces por cada uno (ATP → AMP + PP, p. 246), mientras que la elongación requiere dos GTP por ciclo. Además se necesita una molécula de GTP por cada cadena polipeptídica para la iniciación y la terminación.

Información adicional. En las células procariotas el alargamiento y la terminación de la traducción ocurre en forma similar que en los eucariotas, mientras que la iniciación sigue una vía algo distinta. El ribosoma se une en un punto de enlace especial del mRNA. El tRNA iniciador en los procariotas no contiene metionina sino *N*-formil-metionina (fMet). El "escaneo" (p. 248) no se produce. Varios pasos de la traducción bacteriana son objetivos importantes para los antibióticos (p. 252).



Antibióticos

Los *antibióticos* son sustancias que incluso en pequeñas concentraciones inhiben el crecimiento o la multiplicación de las bacterias y los hongos. En la actualidad no podría pensarse en tratar las infecciones sin antibióticos. Se dice que las sustancias que sólo influyen sobre la multiplicación de las bacterias tienen acción *bacteriostática* (en el caso de los hongos la acción es *fungistática* o también *micostática*). Si las células diana no sólo son inhibidas en su crecimiento sino que mueren, la *acción del antibiótico* es *bactericida* (o fungicida).

A. Antibióticos: generalidades

Casi todos los antibióticos naturales son producidos sobre la base de microorganismos, sobre todo bacterias del género *Streptomyces* y ciertos hongos. También existen sustancias antibacterianas sintéticas como las sulfonamidas y los inhibidores de la girasa. La ilustración muestra antibióticos de gran importancia terapéutica y sus puntos de ataque en el metabolismo bacteriano.

Los denominados **intercaladores** como la daunorubicina y la actinomicina D (véase después) se depositan en la doble hélice del DNA y de esta manera interfieren en la replicación y en la transcripción. Como el DNA es igual en todas las células, los antibióticos intercaladores también son tóxicos para los eucariotas, razón por la cual se utilizan sólo como *citostáticos* (p. 454). Los inhibidores sintéticos de la DNA-topoisomerasa II bacteriana (p. 238) denominados **inhibidores de la girasa** (centro), influyen sobre la replicación y por lo tanto, sobre la multiplicación de las bacterias.

Un grupo grande de antibióticos tiene como punto de ataque los ribosomas bacterianos. A estos **inhibidores de la traducción** (izquierda) pertenecen las *tetraciclinas*, que como antibióticos de amplio espectro se emplean contra un gran número de microbios patógenos. Los *aminoglucósidos*, cuyo principal representante es la *estreptomicina*, actúan en todas las fases de la traducción. La *eritromicina* afecta la función normal de la subunidad ribosómica grande. El *cloranfenicol*, uno de los pocos nitroderivados naturales, inhibe la peptidiltransferasa ribosómica. Por último, la *puromicina* imita a un aminoacil-tRNA e interrumpe prematuramente el crecimiento de la cadena.

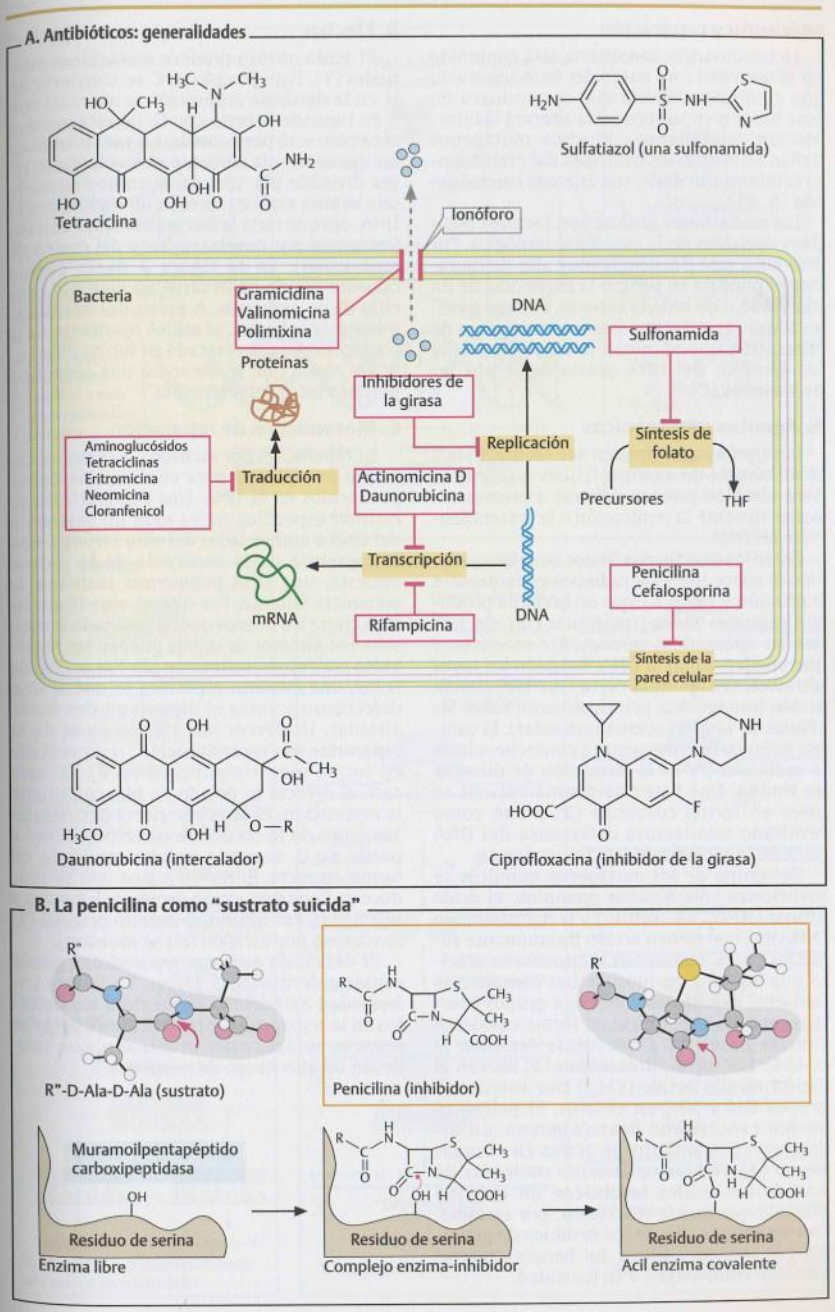
Los **antibióticos β lactámicos** (parte inferior derecha de la página opuesta) también se emplean a menudo. Los miembros de este grupo, las *penicilinas* y las *cefalosporinas*, son sintetizados por hongos y portan un anillo reactivo β lactámico. Se los utiliza principalmente contra los microorganismos gram negativos e inhiben la síntesis de la pared celular de estos organismos (**B**).

Los primeros antibióticos netamente sintéticos fueron las **sulfonamidas** (derecha). Como análogos del ácido p-aminobenzoico estos antimicrobianos actúan sobre la síntesis del *ácido fólico*, que es indispensable como precursor de la coenzima THF (p. 90). Los **antibióticos de transporte** como la *gramicidina* o la *valinomicina* (arriba, al centro) tienen las propiedades de canales iónicos (p. 402). Su incorporación en la membrana plasmática de las bacterias produce la pérdida de iones, lo que daña a esas células.

B. La penicilina como "sustrato suicida"

El sitio de ataque de los antibióticos β lactámicos es una enzima que es imprescindible para la formación de la pared bacteriana. En las denominadas bacterias gram negativas la pared celular está formada por largas cadenas del polisacárido *mureína* que forman una red entrecruzada unida por péptidos cortos. Un paso en la formación de la red es catalizado por la *muramoilpentapéptido carboxipeptidasa*. La penicilina y los otros antibióticos β lactámicos se asemejan al sustrato de esta enzima (un péptido con la secuencia D-Ala-D-Ala en el terminal C) y por ende se une de manera reversible en el centro activo de la peptidasa. Lo anterior determina que el anillo β lactámico se aproxime al residuo de una serina esencial de la enzima. Por una sustitución nucleófila se forma un enlace covalente estable entre la enzima y el inhibidor, con lo cual se bloquea el centro activo. Las sustancias inhibidoras de este tipo también se denominan *sustratos suicidas*, ya que se unen a las enzimas como sustratos antes de ser inactivadas de manera irreversible. La pérdida de la enzima carboxipeptidasa determina que se produzcan paredes celulares inestables y que finalmente mueran las bacterias en división.

Informaciones adicionales. Un problema creciente dentro de la terapia antimicrobiana es el surgimiento de gérmenes resistentes que no responden a los antibióticos. Las razones fundamentales del problema radican en el uso masivo de antibióticos en la crianza de animales para consumo humano y en errores terapéuticos, que traen como consecuencia la formación de cepas resistentes.



Mutación y reparación

La información hereditaria está contenida en la secuencia de bases del DNA, de modo que cualquier cambio que se produzca en esas bases o en su secuencia alterará la información (**mutágenos**). Muchos mutágenos dañan asimismo los controles del crecimiento celular y, por ende, son además **carcinógenos** (p. 452).

Las **mutaciones** génicas son factores positivos decisivos de la evolución biológica. Por otro lado, una frecuencia muy alta de mutaciones pondría en peligro la existencia de un individuo o de toda la especie. Por ese motivo todas las células poseen **mecanismos de reparación** que eliminan la mayor parte de los cambios del DNA ocasionados por las mutaciones (**C**).

A. Agentes mutagénicos

Las mutaciones pueden ser secundarias a la influencia de agentes físicos o químicos pero también pueden deberse a errores casuales durante la replicación o la recombinación del DNA.

Entre los mutágenos físicos se deben mencionar sobre todo las **radiaciones ionizantes** (radiación γ, rayos X), que en la célula producen **radicales libres** (moléculas con electrones no apareados) sumamente reactivos y que pueden dañar al DNA. También los **rayos ultravioletas** de onda corta (luz UV) tienen acción mutagénica, principalmente sobre las células de la piel (quemadura solar). El cambio químico más frecuente a consecuencia de la radiación UV es la formación de **dímeros de timina**. Dos bases de timina vecinas se unen en forma covalente (**2**) y dan como resultado una lectura defectuosa del DNA durante la replicación y la transcripción.

Del grupo de los **mutágenos químicos** se mencionan sólo algunos ejemplos: el *ácido nitroso* (HNO_2, sal: nitrito) y la *hidroxilamina* (NH_2OH), que tienen acción desaminante sobre las bases, convierten la citosina en uracilo y la adenina en inosina. Los **compuestos** (enlaces) **alquilantes** contienen grupos reactivos que pueden unirse en forma covalente con las bases del DNA (véase también la p. 454). Las *metil-nitrosaminas* (**3**) liberan el catión metilo activo (CH_3^+) que metila los grupos OH y NH_2 en el DNA. El peligroso agente cancerígeno *benzo(a)pireno*, un hidrocarburo aromático, se activa en el organismo (**4**). Por hidroxilaciones múltiples de uno de los anillos se obtiene un epóxido reactivo que puede reaccionar, por ejemplo, con los grupos NH_2 de los residuos de guanina. Los radicales libres del benzo(a)pireno también contribuyen a su toxicidad.

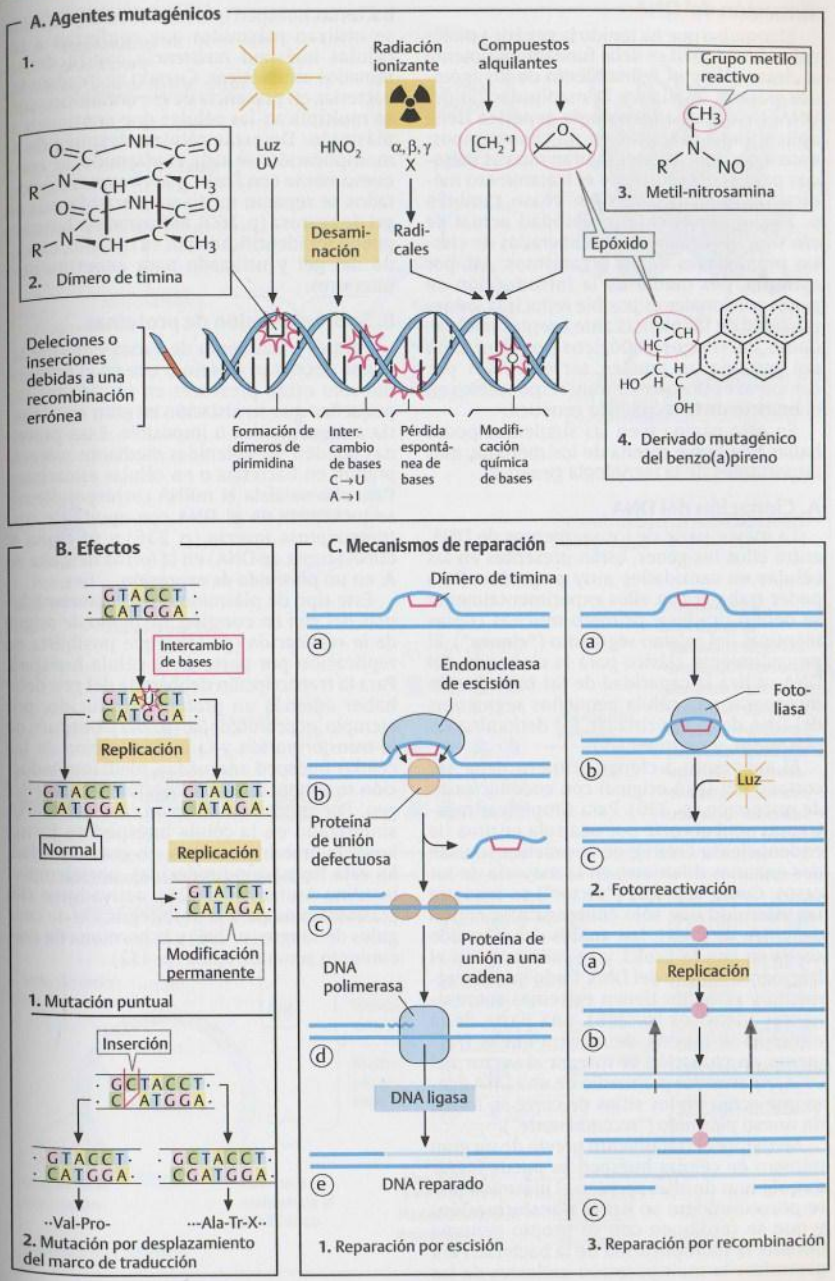
B. Efectos

El ácido nitroso produce **mutaciones puntuales** (**1**). Por ejemplo, si C se convierte en U, en la siguiente replicación se apareará con A en lugar de hacerlo con G. De esta manera el cambio será permanente. Las mutaciones en las que el desplazamiento de nucleótidos no sea divisible por tres darán como resultado una lectura errónea de todo un segmento del DNA, porque toda la lectura se habrá corrido (**mutación por desplazamiento del marco de traducción**). En la Figura **2** de la página opuesta puede observarse un ejemplo sencillo de lo expuesto. A partir del desplazamiento de la base C, el mRNA resultante de la traducción es interpretado en forma diferente, de modo que se obtendrá una secuencia proteica totalmente distinta.

C. Mecanismos de reparación

La **reparación por escisión** (**1**) es un mecanismo importante para eliminar los daños producidos en el DNA. Una *endonucleasa de escisión* específica retira todo un segmento del DNA a ambos lados del sitio erróneo. Con la presencia de la secuencia de la cadena opuesta, una *DNA polimerasa* sustituye la secuencia faltante. Por último, una *ligasa de DNA* cierra los huecos que ha generado la escisión. Los dímeros de timina pueden ser removidos por **fotorreactivación** (**2**). Por acción de la luz, una *fotoliasa* específica se une al sitio defectuoso y corta el dímero en dos bases aisladas. Un tercer mecanismo es el de la **reparación por recombinación** (representado en forma muy simplificada en **3**). En este caso el defecto es dejado en blanco durante la replicación. El hueco se cierra por desplazamiento de la secuencia correspondiente a partir de la segunda cadena replicada en forma correcta. El nuevo hueco que se produce se llena por acción de una polimerasa y una ligasa. Por último, el defecto original (1) se elimina por escisión (no se muestra).

El déficit de enzimas reparadoras puede causar enfermedades graves. En la rara enfermedad *Xerodermia pigmentosa* los defectos en la reparación de las escisiones generan lesiones cutáneas por irradiación, que conllevan un alto riesgo de neoplasia.



Clonación del DNA

El impulso que ha tenido la genética molecular desde 1970 se debe fundamentalmente al desarrollo y el refinamiento de los métodos para el análisis y la manipulación del DNA. La llamada **tecnología genética** tiene aplicaciones prácticas en muchos campos; entre esas aplicaciones figuran nuevos métodos para el diagnóstico y el tratamiento médico de enfermedades (**B**, véase también p. 262) y también la posibilidad actual de efectuar modificaciones deliberadas de ciertas propiedades de los organismos. Así, por ejemplo, por medio de la introducción de genes adicionales es posible reducir la vulnerabilidad de las plantas ante agentes nocivos. Como los riesgos biológicos por alteración del genoma no pueden ser excluidos por completo es preciso ser muy responsables en el manejo de la tecnología genética.

En esta página y en las siguientes podrá hallar una breve reseña de los métodos más importantes de la tecnología genética.

A. Clonación del DNA

La mayor parte de los segmentos de DNA, entre ellos los genes, están presentes en las células en cantidades muy pequeñas. Para poder trabajar con ellos experimentalmente se deben producir primero muchas copias idénticas del mismo segmento (**"clones"**). El procedimiento clásico para la clonación del DNA utiliza la capacidad de las bacterias de incorporar a la célula pequeños segmentos del DNA de forma circular, los denominados **plásmidos**, y multiplicarlos.

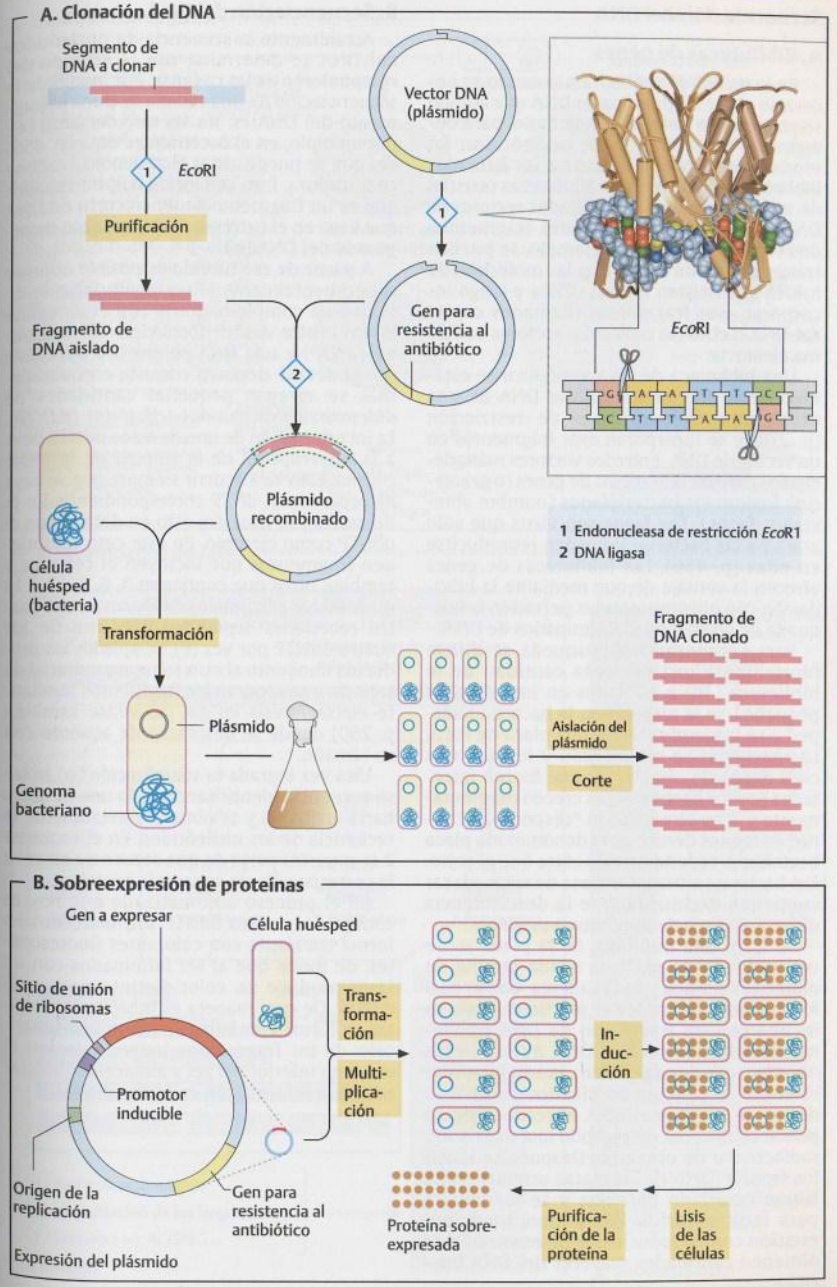
El segmento a clonar primero debe ser cortado del DNA original con *endonucleasas de restricción* (p. 236). Para simplificar mostramos aquí el corte por una sola enzima (la endonucleasa *Eco*R1); en la práctica se usan dos enzimas diferentes en la mayoría de los casos. Como vehículo ("*vector*") se requiere un plásmido que sólo contenga *una* región del corte de *Eco*R1. Los anillos del plásmido se abren con la *Eco*R1 y se mezclan con el fragmento aislado del DNA. Dado que el fragmento y el vector tienen extremos sobresalientes idénticos (p. 236), una parte de la molécula se hibrida, de manera que el fragmento en clonación se integra al vector del DNA. Finalmente por medio de una *DNA ligasa* que actúa en los sitios de corte se forma un nuevo *plásmido* ("*recombinante*").

Mediante el tratamiento previo de un gran número de células huésped se puede lograr que algunas de ellas acepten el plásmido (este procedimiento se llama **transformación**) y que se repliquen con su propio genoma durante la multiplicación de la bacteria. Para garantizar la multiplicación exclusiva de las bacterias huésped que contienen el plásmido se utilizan plásmidos que confieran a las células huésped *resistencia* contra determinados antibióticos. Cuando se incuban las bacterias en presencia de ese antibiótico sólo se multiplican las células que contienen el plásmido. De estas células, después de la multiplicación, se aísla el plásmido, se corta nuevamente con *Eco*R1 y los fragmentos cortados se separan mediante electroforesis en gel de agarosa (p. 260). El fragmento buscado puede ser identificado por su tamaño, extraído del gel y utilizado para experimentos ulteriores.

B. Sobreexpresión de proteínas

Para el tratamiento de varias enfermedades se necesitan proteínas que en el organismo sólo están presentes en cantidades tan pequeñas que su aislación en gran escala sería antieconómica o imposible. Esas proteínas pueden ser obtenidas mediante *sobreexpresión* en bacterias o en células eucariotas. Para ello se aísla el mRNA correspondiente, se incorpora en el DNA con ayuda de una *transcriptasa inversa* (p. 236) y se clona el cDNA (copia de DNA) en la forma descrita en **A**, en un **plásmido de expresión.**

Este tipo de plásmido debe contener además del gen en cuestión, un *punto de origen de la replicación* (p. 238), que posibilita su replicación por parte de la célula huésped. Para la transcripción deliberada del gen debe haber además un promotor inducido, por ejemplo, el promotor *lac* (p. 242). Después de la *transformación* y la *multiplicación* de las células huésped adecuadas, mediante **inducción** se genera una *transcripción* eficiente del gen. Por medio de la *traducción* del mRNA sintetizado en la célula huésped se forma luego la proteína buscada, en gran cantidad. En esta forma son producidas, por ejemplo: insulina humana (p. 428), activadores del plasminógeno para la desintegración de coágulos de sangre (p. 296) y la hormona de crecimiento somatotropina (p. 432).



Secuenciación del DNA

A. Bibliotecas de genes

En la tecnología genética a menudo es necesario aislar fragmentos de DNA que aún no se conocen en detalle, por ejemplo, para determinar su secuencia de nucleótidos. En esos casos se puede recurrir a las llamadas **bibliotecas de DNA**. Estas bibliotecas constan de un gran número de *moléculas vectoras de DNA* que contienen diferentes fragmentos de *DNA extraño*. Así, por ejemplo, se pueden transcribir en un DNA todas las moléculas de mRNA que existen en una célula y luego incorporar esos fragmentos (llamados copias del DNA o **cDNA**) a moléculas rectoras en forma aleatoria.

Una biblioteca de DNA genómico se establece si se fragmenta todo el DNA de una célula con endonucleasas de restricción (p. 236) y se incorporan esos fragmentos en un vector de DNA. Entre los vectores más adecuados para las bibliotecas de genes (o *genotecas*) figuran los **bacteriófagos** (nombre abreviado: fagos). Los fagos son virus que sólo atacan a las bacterias y pueden reproducirse en ellas (p. 456). Las bibliotecas de genes ofrecen la ventaja de que mediante la hibridación con oligonucleótidos permiten la búsqueda de segmentos determinados de DNA.

Para comenzar esa búsqueda se diluye fuertemente una pequeña cantidad de la biblioteca (10^5 a 10^6 fagos en un volumen pequeño), se la mezcla con la bacteria huésped y se la siembra sobre una placa de Petri. Las bacterias se multiplican y forman una capa densa de células. Las que fueron infectadas por los bacteriófagos crecen más lentamente y a su alrededor el "césped bacteriano" es menos denso: es la denominada **placa** bacteriana, redonda y más clara que el resto. Las bacterias situadas en una de estas placas contienen exclusivamente la descendencia de un solo fago de la genoteca original.

Se hace una impronta de la placa sobre una película de plástico o una lámina de material sintético y se la calienta, con lo cual los fagos se fijan sobre el plástico. Si éste se incuba con un fragmento de DNA previamente hibridado con el DNA que se desea obtener (una **sonda génica**), la sonda se fijará sobre la película de plástico en el sitio donde se localice el DNA buscado. Esto se puede comprobar empleando una marcación radiactiva o de otro tipo. Después se aíslan los fagos a partir de las placas originales que hayan resultado positivas y se los cultiva para multiplicarlos. Por último, mediante escisión con endonucleasas de restricción se obtienen cantidades mayores del DNA buscado.

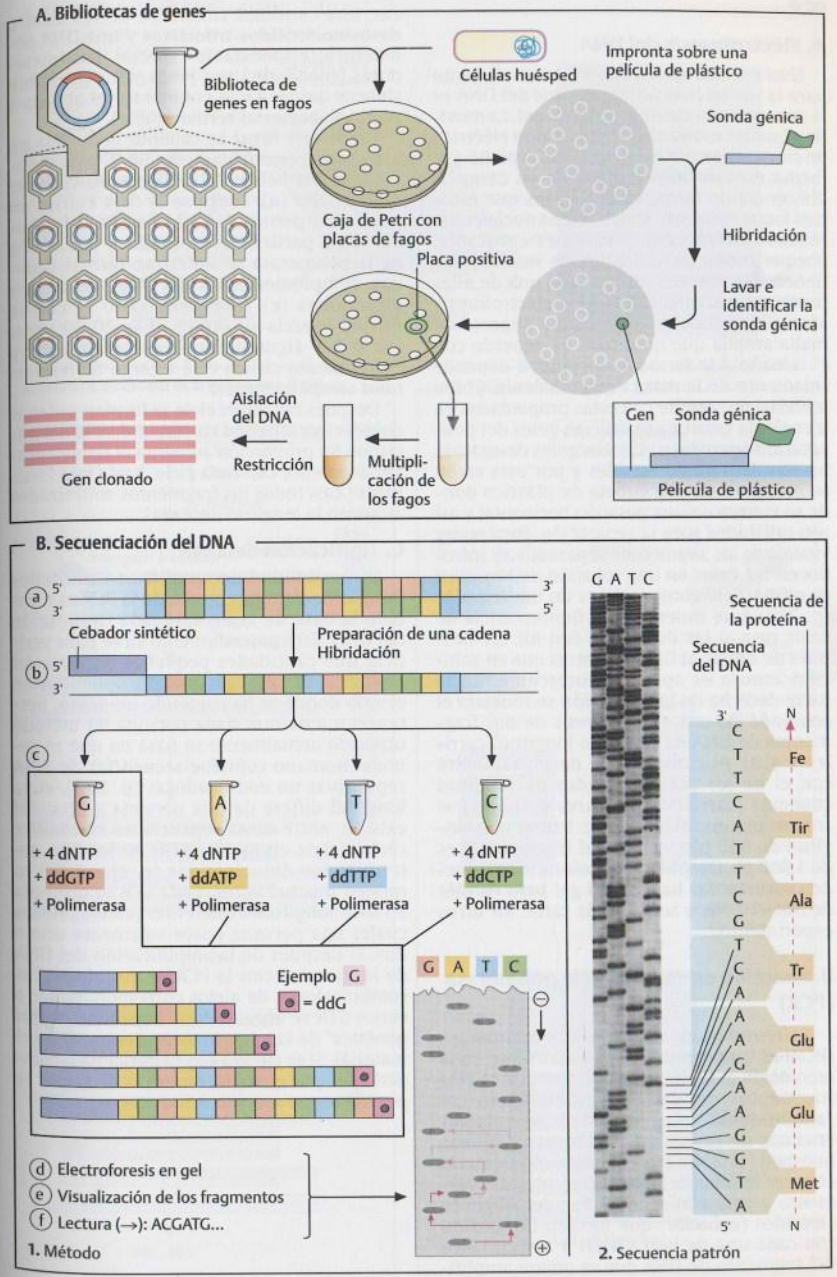
B. Secuenciación del DNA

Actualmente la secuencia de nucleótidos del DNA se determina con el **método del rompimiento de las cadenas**. Por medio de la secuenciación de una cadena se clona el fragmento del DNA en un vector adecuado (a), por ejemplo, en el *bacteriófago M13* (p. 456) del que se puede aislar fácilmente la cadena codificadora. Ésta se hibrida con un **cebador** que es un fragmento sintético corto de DNA que lleva en el extremo 3′ el segmento incorporado del DNA (**b**).

A partir de ese híbrido es posible obtener experimentalmente el segmento faltante de la cadena complementaria con el agregado de los cuatro *desoxirribonucleósidos-trifosfatos (dNTP)* y una *DNA polimerasa* adecuada (**c**). El detalle decisivo consiste en que además se agregan pequeñas cantidades de *didesoxirribonucleósidos-trifosfatos (ddNTP)*. La incorporación de uno de estos ddNTP lleva a la *interrupción de la síntesis de la doble cadena*. Esto va a ocurrir siempre que se haya incorporado el dNTP correspondiente. En la ilustración se muestra esto en detalle con el ddGTP como ejemplo. En este caso se obtienen fragmentos que incluyen el cebador y también otros que contienen 3, 6, 8, 13 o 14 nucleótidos adicionales. Se llevan a cabo cuatro *reacciones separadas* con uno de los cuatro ddNTP por vez (**c**), se aplican los productos uno junto al otro sobre un material de soporte y se separan los fragmentos mediante *electroforesis en gel* (**d**, véase también p. 260) donde se desplazan de acuerdo con su tamaño.

Una vez lograda la *visualización* (**e**) se lee su secuencia identificando cada uno de abajo hacia arriba (**f**) y se obtiene directamente la secuencia de los nucleótidos. En el esquema **2** se muestra parte de una secuencia en gel y la correspondiente secuencia proteica.

En el proceso automatizado que hoy es común, los cuatro ddNTP son marcados en forma covalente con colorantes fluorescentes, de modo que al ser iluminados con un láser produce un color distinto para cada ddNTP. De esta manera es posible representar en forma continua la secuencia de aparición de los fragmentos individuales en el extremo inferior del gel y almacenar directamente la información en forma digital.



PCR

A. Electroforesis del DNA

Una técnica sencilla pero muy eficiente para la separación de fragmentos del DNA es la denominada **electroforesis en gel**. La movilidad de las moléculas en un campo eléctrico de cierta intensidad depende del tamaño y la forma de esas moléculas y de su carga. A diferencia de las proteínas en las que estos tres factores varían, en los ácidos nucleicos la relación entre masa y carga es constante, porque todas las unidades de nucleótidos tienen una masa similar y cada una de ellas posee una carga negativa. Si la electroforesis se realiza sobre un material de soporte de malla amplia que no separe de acuerdo con el tamaño y la forma, la movilidad depende solamente de la masa de la molécula. Como material de soporte con estas propiedades en tecnología genética se utilizan geles del polisacárido **agarosa** (p. 32). Los geles de agarosa no son demasiado estables y por esta razón se preparan en una cubeta de plástico donde se vierten en una posición horizontal y así son utilizados para la separación. Para poder visualizar los segmentos separados se introducen los geles en una solución de **bromuro de etidio**. Este compuesto es un intercalador (p. 252), que muestra una fluorescencia de color rosa al ser iluminado con luz UV después de unirse al DNA, mientras que en solución acuosa es apenas fluorescente. En la parte derecha de la ilustración se muestra el resultado de una electroforesis de dos fragmentos de DNA de diferente longitud (carriles 1 y 2). Al comparar su desplazamiento con el de los polinucleótidos de longitud conocida (carril 3; pb = pares de bases) se comprueba que el fragmento 1 tiene una longitud de 800 pb y que la del fragmento 2 es de 1.800 pb. Después de la coloración se pueden recortar las bandas del gel para extraer de allí el DNA y usarlo más tarde en otros experimentos.

B. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

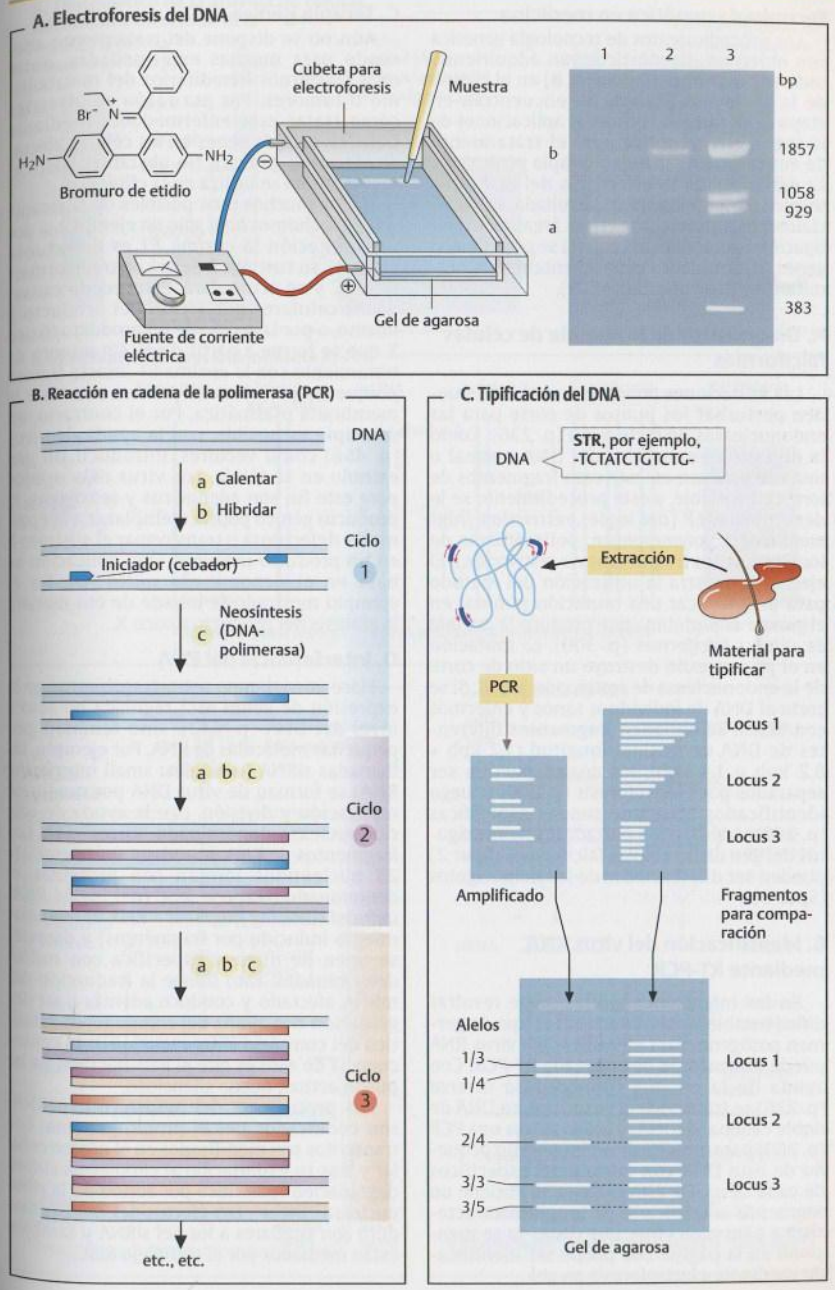
La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es un procedimiento importante en la tecnología genética, que permite que ciertos fragmentos del DNA se multipliquen (se "**amplifiquen**") sin necesidad de emplear enzimas de restricción, vectores ni células huésped (p. 256). Sin embargo, es necesario conocer la secuencia de nucleótidos del segmento y para ello se requieren dos oligonucleótidos (**cebador**) que formen un híbrido con cada una de las cadenas a ambos lados del segmento de DNA que se quiere amplificar, una cantidad suficiente de los cuatro **desoxinucleósidos-trifosfatos** y una *DNA polimerasa* termoestable especial. Los iniciadores (cebadores) son preparados mediante síntesis química y la polimerasa es aislada a partir de bacterias termoestables.

En primer lugar se calienta la mezcla en estudio a aproximadamente 90 °C para separar la doble hélice del DNA en dos cadenas individuales (**a**). Luego se la deja enfriar un poco para permitir la hibridación del cebador (**b**). A partir de este cebador y por acción de la polimerasa se sintetizan nuevas cadenas complementarias del DNA en ambas direcciones (**c**). Este *ciclo* (ciclo 1) con la misma mezcla se repite unas *20-30 veces* (ciclo 2 y siguientes). El calentamiento y enfriamiento cíclico está a cargo de *termostatos computarizados*.

Después del tercer ciclo se forman cadenas dobles cuya longitud corresponde a la del iniciador. Su proporción aumenta al doble aproximadamente con cada ciclo, hasta que finalmente casi todos los fragmentos sintetizados alcanzan la longitud deseada.

C. Tipificación del DNA

La posibilidad de amplificar cantidades ínfimas de DNA por medio de la PCR es también la base de la denominada tipificación del DNA. Este procedimiento sirve para verificar que cantidades pequeñas de material biológico, por ejemplo, rastros obtenidos en el sitio donde se ha cometido un delito, pertenecen a determinada persona. El método utilizado actualmente se basa en que el genoma humano contiene secuencias de DNA repetitivas no codificadoras (p. 232), cuya longitud difiere de una persona a otra. Así existen, entre otras, *repeticiones en tándem cortos* (sigla en inglés: STR) en las que determinados dinucleótidos (p. ej., -T-X-) se repiten muchas veces. Cada STR se presenta en 5-15 longitudes diferentes (alelos), de los cuales una persona posee solamente uno o dos. Si después de la amplificación del DNA de la muestra con la PCR se establecen las combinaciones de alelos correspondientes a varios STR se obtiene "una **impresión digital genética**" de la persona de la que proviene el material. Si se cuenta con material para comparación, por ejemplo, muestras de saliva, es posible lograr una identificación segura.



Tecnología genética en medicina

Los procedimientos de tecnología genética con objetivos diagnósticos van adquiriendo cada vez más importancia (**A, B**) en el campo de la medicina. Todavía se encuentran en etapa de desarrollo las nuevas aplicaciones de la ingeniería genética para el tratamiento de enfermedades graves ("terapia génica", **C**). La denominada interferencia del RNA, una técnica recientemente desarrollada, es especialmente prometedora en las áreas de investigación y terapéutica; con ella se procura que genes determinados experimentalmente permitan ser "desconectados" (**D**).

A. Diagnóstico de la anemia de células falciformes

Las mutaciones puntuales en el DNA pueden perturbar los puntos de corte para las endonucleasas de restricción (p. 236). Como la digestión enzimática del DNA normal o mutado produce en este caso fragmentos de longitud variable, a este procedimiento se lo denomina *RFLP* (del inglés *restriction fragment length polymorphism*: polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción). El ejemplo muestra la utilización del método para diagnosticar una mutación puntual en el gen de la β-globina que produce la *anemia de células falciformes* (p. 300). La mutación en el primer exón destruye un sitio de corte de la endonucleasa de restricción Mst II. Si se corta el DNA de individuos sanos y enfermos con Mst II se obtienen fragmentos diferentes de DNA de distinta longitud (1,2 kpb + 0,2 kpb o 1,4 kpb), los cuales pueden ser separados por electroforesis (p. 260) y luego identificados mediante sondas específicas (p. 258). Además, los portadores heterocigotos del gen de las células falciformes (Spur 2) pueden ser diferenciados de los homocigotos (Spur 3).

B. Identificación del virus RNA mediante RT-PCR

En las infecciones virales suele resultar difícil establecer con exactitud el tipo de germen patógeno. Para identificar los virus RNA puede utilizarse la denominada **RT-PCR**. Con ayuda de la enzima *transcriptasa inversa* (p. 236) se transcribe el virus RNA en DNA de doble cadena (dsDNA) y luego se usa una PCR (p. 260) para amplificar un fragmento pequeño de este DNA con iniciadores específicos de cada virus. De esta manera se obtiene un segmento amplificado de longitud característica para cada virus, que como ya se mencionó en la página 260 puede ser identificado mediante electroforesis en gel.

C. Terapia génica

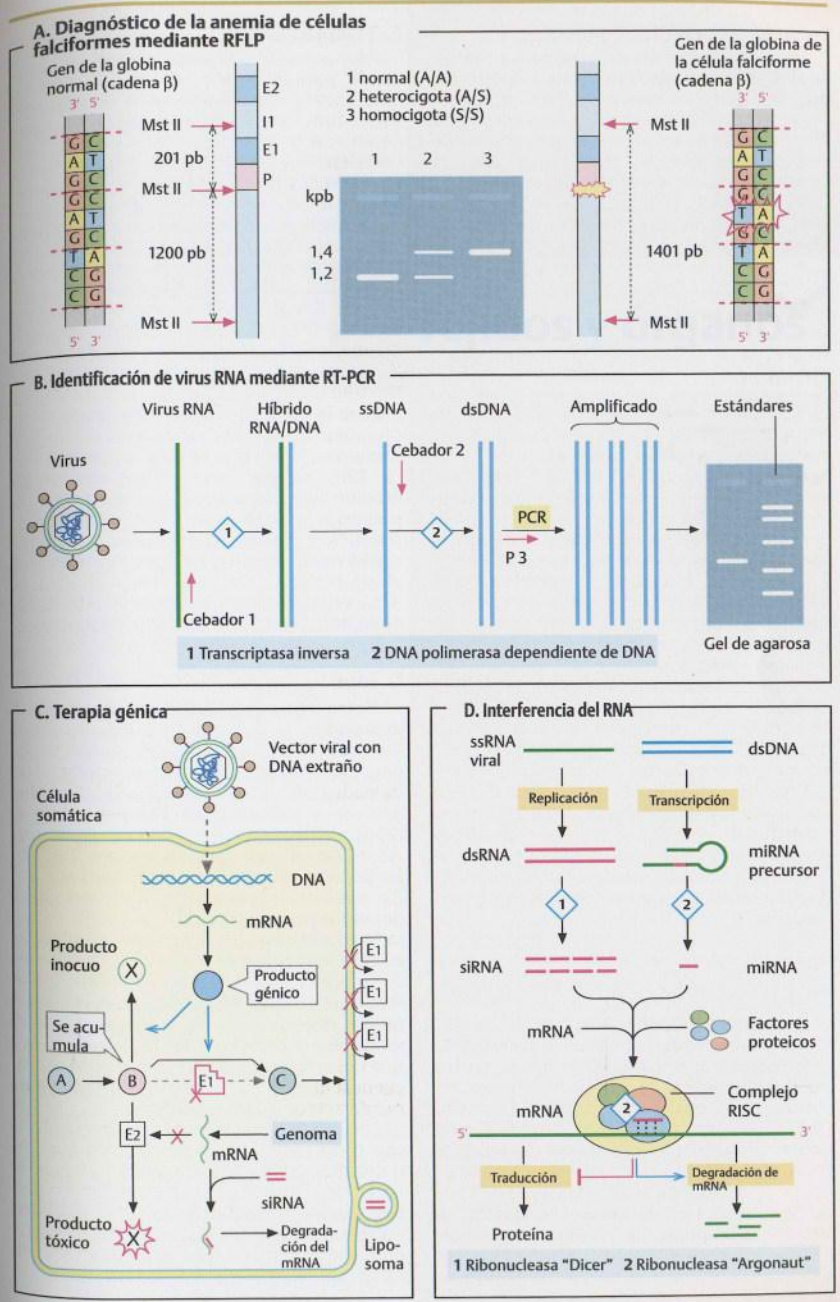
Aún no se dispone del tratamiento adecuado para muchas enfermedades, entre ellas trastornos hereditarios del metabolismo o tumores. Por esa razón se investiga cómo tratar esas enfermedades mediante transferencia de genes en las células afectadas (*terapia génica*). No obstante, hasta el momento no se utiliza en la clínica.

De los muchos usos posibles de la terapia génica incluimos aquí sólo un ejemplo: si por una mutación la *enzima E1* es defectuosa (centro), su sustrato B dejará de transformarse en C y se acumulará. Esto puede causar daños celulares por acción del producto B mismo, o por la acción de un producto tóxico X que se forme a partir de él. Un intento de tratamiento con la enzima E1 intacta fracasa porque las proteínas no pueden atravesar la membrana plasmática. Por el contrario, en principio es posible, con la ayuda de virus (p. 456) como vectores, introducir un *gen extraño* en la célula. Los virus más usados para este fin son adenovirus y retrovirus. El producto génico podría reemplazar a la enzima E1 defectuosa o transformar el sustrato B en un producto inocuo Y. Otra aplicación se basa en el denominado *siRNA* (**D**). En el ejemplo mostrado se impide de esa manera la síntesis del producto tóxico X.

D. Interferencia del RNA

Hace poco tiempo se ha descubierto que la expresión de genes está regulada no sólo a nivel del DNA (p. 242), sino también por pequeñas moléculas de RNA. Por ejemplo, las llamadas siRNA (en inglés: small interfering RNA) se forman de virus DNA por medio de replicación y división, con la ayuda de una ribonucleasa denominada "Dicer" [1]. Los fragmentos de RNA de cadena única con 21-23 nucleótidos forman con proteínas el denominado *complejo RISC* (del inglés *RNA-induced silencing fragment* = RNA de silenciamiento inducido por fragmentos) y después se unen de manera específica con mRNA determinados. Esto inhibe la traducción del mRNA afectado y conduce además a su degradación con ayuda del componente catalítico del complejo ("*Argonaut*" [2]); la consecuencia de esto es que el gen afectado ya no puede actuar, queda silencioso.

Los precursores del **miRNA** (micro-RNA) son codificados por el propio genoma. Los transcritos son modificados en el núcleo celular y tras su exportación al citoplasma sufren degradación hidrolítica por acción de la ribonucleasa "Dicer". Los efectos del miRNA maduro son similares a los del siRNA y también están mediados por el complejo RISC.



Tejidos y órganos

Generalidades

La mayoría de los componentes de la alimentación (p. 382 y ss.) no pueden ser absorbidos directamente por el organismo. Sólo después de su degradación a moléculas más pequeñas, el organismo puede captar los componentes nutritivos esenciales para la vida. Se entiende por *digestión* la degradación mecánica y enzimática de los nutrientes y la absorción de los productos de su degradación.

A. Hidrólisis y absorción de los nutrientes

La digestión comienza en la boca con la trituración mecánica del alimento en la masticación. La función de las enzimas salivales se relaciona más con el mantenimiento de la higiene bucal que con el proceso digestivo. Luego, en el estómago, comienza la degradación enzimática de los nutrientes. Para ello, el quimo es mezclado con *enzimas digestivas* que se encuentran en los distintos jugos digestivos o unidas a la membrana en la superficie del epitelio intestinal (p. 272 y ss.). Casi todas las enzimas digestivas son *hidrolasas* (enzimas de clase 3, p. 72); éstas catalizan la ruptura de enlaces con incorporación de agua.

Las **proteínas** primero son desnaturalizadas por el ácido clorhídrico estomacal (p. 270), lo que las torna más susceptibles a la acción de las *endopeptidasas* (proteasas) del jugo gástrico y de las secreciones pancreáticas. Los péptidos liberados por las endopeptidasas son degradados a aminoácidos por *exopeptidasas*. Éstos finalmente son absorbidos por la mucosa intestinal por medio de un cotransporte con iones de Na^+ (transporte activo secundario; p. 210). Existen sistemas de transporte diferentes para cada grupo de aminoácidos.

En los alimentos, los **hidratos de carbono** aparecen principalmente como polímeros (almidón y glucógeno). Son hidrolizados a oligosacáridos por la *amilasa pancreática* y luego a monosacáridos por *glucosidasas* que se localizan en la superficie intestinal. La glucosa y la galactosa son incorporadas por los enterocitos por medio de un mecanismo de cotransporte activo secundario con Na^+ (p. 272). Además, en el intestino también existen sistemas de transporte pasivo para los monosacáridos.

Los **ácidos nucleicos** son degradados a sus estructuras básicas por las *nucleasas* del páncreas y del intestino delgado (ribonucleasas y desoxirribonucleasas). Con la posterior degradación se producen las bases nitrogenadas (derivados purínicos y pirimidínicos), las pentosas (ribosa y desoxirribosa), los fosfatos y los nucleósidos (bases nitrogenadas y pentosa). Estos productos de degradación son absorbidos por la pared intestinal en la región del yeyuno.

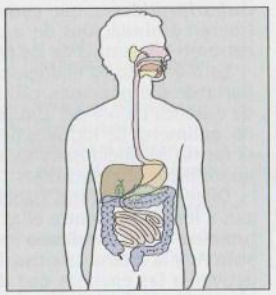
Los **lípidos** representan un problema especial para la digestión porque no son solubles en agua. Antes de la degradación enzimática, tienen que ser emulsionados por las *sales biliares* y los *fosfolípidos* de la bilis (p. 320). En la interfase agua/lípido se inicia la hidrólisis de los triacilgliceroles por la *lipasa pancreática* con ayuda de la *colipasa* (p. 274). Los productos de degradación son *ácidos grasos*, *2-monoacilgliceroles*, *glicerol*, así como *fosfato* de la hidrólisis de los fosfolípidos. Luego de su absorción por las células epiteliales a partir de los ácidos grasos, el glicerol y los 2-monoacilgliceroles, se resintetizan las grasas y son transferidas al sistema linfático (p. 274). La digestión de los lípidos de la leche es más fácil porque éstos ya se encuentran en emulsión y porque por la hidrólisis se generan ácidos grasos de cadena corta. Su degradación comienza con las lipasas de la saliva y del estómago.

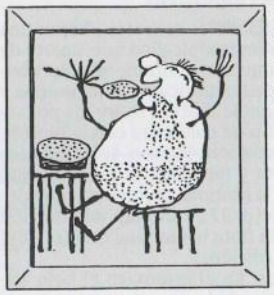
Los **compuestos inorgánicos** como el agua, los electrolitos y las *vitaminas*, son absorbidos directamente por el intestino. En este proceso pueden participar sistemas de transporte complejos.

Los **nutrientes indigeribles, de alta masa molecular**, por ejemplo, los componentes fibrosos de las membranas celulares vegetales, que contienen principalmente *celulosa* y *lignina*, atraviesan el intestino sin sufrir alteraciones y, junto con las células descamadas de la mucosa intestinal, forman la porción mayor de las heces. Estos compuestos contribuyen de manera positiva a la digestión como *sustancias de lastre* que fijan agua y estimulan el peristaltismo.

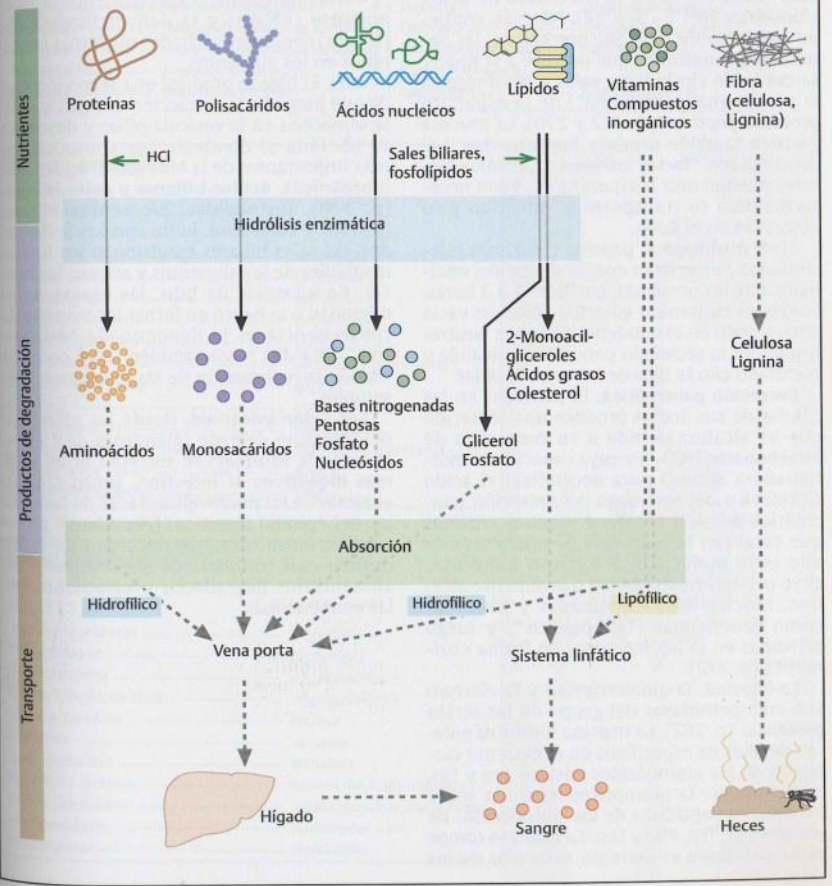
Los nutrientes que son absorbidos por las células epiteliales de la pared intestinal en la región del yeyuno y del íleon son transportados directamente al hígado por la *vena porta*. Una excepción la constituyen las grasas, el colesterol y las vitaminas liposolubles, que son transferidos por los enterocitos al *sistema linfático* en forma de *quilomicrones* (p. 274) y luego llegan a la sangre por medio del *conducto torácico*.

A. Hidrólisis y absorción de los nutrientes





Wilhelm Busch



Secreciones digestivas

A. Secreciones digestivas

Saliva. Las glándulas salivales liberan una secreción ligeramente alcalina que, aparte de agua y sales, también contiene **glucoproteínas** (mucina) como lubricante, **anticuerpos** y *enzimas*. La *α-amilasa* actúa sobre los polisacáridos y una lipasa comienza con la hidrólisis de los triacilgliceroles con ácidos grasos de cadena corta y mediana. Es probable que la α-amilasa y la *lisozima*, una enzima que degrada mureína (p. 32), cumplan una función de control de la flora bacteriana oral (p. 384) más que de digestión.

Jugo gástrico. En el estómago el bolo alimenticio es mezclado con el jugo gástrico. Esta secreción de la mucosa estomacal es muy ácida debido a su contenido de ácido clorhídrico (pH 1 - 3, p. 14). Además, contiene **moco** (sobre todo glucoproteínas, las denominadas *mucinas*) que protege a la mucosa del ácido clorhídrico, **sales** y *pepsinógeno*, la proenzima ("zimógeno") de la aspartato proteasa *pepsina* (pp. 162 y 270). La mucosa gástrica también produce **haptocorrina** y el denominado **"factor intrínseco"**. Ambos factores pueden unir la vitamina B_{12} y son necesarios para su transporte al intestino y su absorción en el íleon.

En el estómago la pepsina y enzimas relacionadas comienzan con la digestión enzimática de las proteínas, que lleva 1 a 3 horas. Luego, el contenido gástrico ácido se vacía poco a poco en el duodeno, donde es neutralizado por la secreción pancreática alcalina y mezclado con la bilis de la vesícula biliar.

Secreción pancreática. El páncreas en las células de sus ácinos produce una secreción que es alcalina debido a su contenido de **bicarbonato** (HCO_3^-) y cuya capacidad amortiguadora alcanza para neutralizar el ácido clorhídrico del estómago. La secreción pancreática además contiene muchas *enzimas* que catalizan la hidrólisis de nutrientes de alto peso molecular. Todas son hidrolasas cuyo pH óptimo es neutro o levemente alcalino. Muchas son sintetizadas y liberadas como proenzimas (**"zimógenos"**) y luego activadas en la luz intestinal en forma enzimática (p. 272).

La *tripsina*, la *quimotripsina* y la *elastasa* son endopeptidasas del grupo de las serina proteasas (p. 162). La tripsina hidroliza enlaces peptídicos específicos en el extremo carboxilo de los aminoácidos básicos Arg y Lys, mientras que la quimotripsina actúa sobre los enlaces peptídicos de los aminoácidos no polares Tyr, Trp, Phe y Leu. La elastasa rompe principalmente el extremo carboxilo de los aminoácidos alifáticos Gly, Ala, Val e Ile. Los péptidos más pequeños son atacados por *carboxipeptidasas*, que como exopeptidasas liberan aminoácidos de a uno por vez del extremo *C*-terminal de los péptidos (p. 162).

La *α-amilasa*, la endoglucosidasa más importante del páncreas, cataliza la hidrólisis de uniones α1→4 del almidón y el glucógeno, polímeros de hidratos de carbono. De esta forma, se libera maltosa, maltotriosa y algunos otros oligosacáridos.

Diferentes enzimas pancreáticas hidrolizan a los lípidos, entre ellas la *lipasa* con su proteína auxiliar **colipasa** (p. 274), la *fosfolipasa* A_2 y la *esterol esterasa*. Las sales biliares activan a las enzimas que degradan lípidos mediante la formación de micelas (véase más adelante).

Varias hidrolasas, especialmente la *ribonucleasa* (RNasa) y la *desoxirribonucleasa* (DNasa) degradan los ácidos nucleicos contenidos en los alimentos.

Bilis. El hígado produce una secreción fluida que luego de la extracción de agua y sales se almacena en la vesícula biliar y desde allí es liberada al duodeno. Los componentes más importantes de la bilis son el **agua**, *sales* inorgánicas, **ácidos biliares** y **sales biliares** (p. 320), **fosfolípidos**, **pigmentos biliares** (p. 190) y **colesterol**. Junto con los fosfolípidos, las sales biliares emulsionan los lípidos insolubles de los alimentos y activan las lipasas. En ausencia de bilis, las grasas no se degradan o lo hacen en forma incompleta. La consecuencia es la denominada "esteatorrea". En estos casos también se ve comprometida la reabsorción de las vitaminas liposolubles.

Secreción intestinal. Desde las glándulas del intestino delgado (glándulas de Lieberkühn y de Brunner) se secretan otras **enzimas digestivas** al intestino. Junto con las enzimas de las microvellosidades de las células del epitelio intestinal (*peptidasas*, *glucosidasas*, entre otras) se encargan de la hidrólisis casi completa de los componentes alimentarios degradados previamente por las endoenzimas.

A. Secreciones digestivas

Saliva

Cantidad diaria 1,0 – 1,5 L, pH 7

Agua	humedece los alimentos
Sales	
Moco	lubrica los alimentos
Anticuerpos	fijan bacterias
α-amilasa	hidroliza el almidón ↓
Lisozima	ataca la pared bacteriana ↓
Lipasa	degrada grasas

Bilis

Cantidad diaria 0,6 L
pH 6,9 - 7,7
Agua

HCO_3^-	neutraliza el ácido gástrico
Sales biliares	favorecen la digestión de los lípidos
Fosfolípidos	favorecen la digestión de los lípidos
Pigmentos biliares	productos de excreción
Colesterol	producto de excreción

Endoenzima ↓
Exoenzima – ←

Componente | Función o sustrato

Jugo gástrico

Cantidad diaria 2 - 3 L
pH 1
Agua
Sales

HCl	desnaturaliza proteínas, mata bacterias
Moco	protege la pared del estómago
Pepsina	degrada proteínas ↓
Quimosina	precipita la caseína ↓
Triacilglicerol lipasa	degrada grasas
Factor intrínseco, haptocorrina	ligan proteína B_{12}

Secreción pancreática

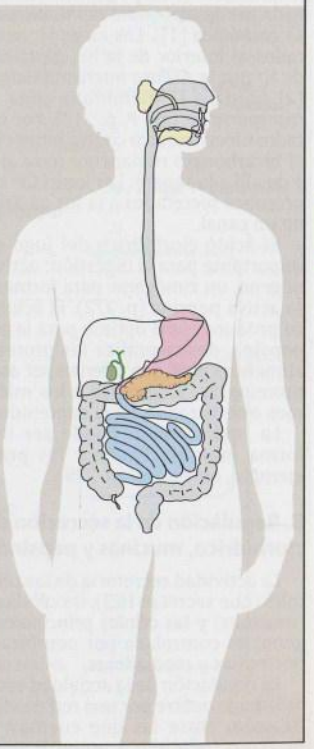
Cantidad diaria 0,7 - 2,5 L
pH 7,7
Agua

HCO_3^-	neutraliza el ácido gástrico
Tripsina	proteínas ↓
Quimotripsina	proteínas ↓
Elastasa	proteínas ↓
Carboxipeptidasas	péptidos – ←
α-amilasa	almidón y glucógeno ↓
Triacilglicerol lipasa	grasas
Colipasa	cofactor de la lipasa
Fosfolipasa A_2	fosfolípidos
Colesterol esterasa	ésteres de colesterol
Ribonucleasa	RNA ↓
Desoxirribonucleasa	DNA ↓

Secreción intestinal

¿Cantidad diaria?
pH 6,5 - 7,8

Aminopeptidasas	péptidos – ←
Dipeptidasas	dipéptidos
α-glucosidasa	oligosacáridos ↓
Oligo-1,6-glucosidasa	oligosacáridos ↓
β-galactosidasa	lactosa
Sacarasa	sacarosa
α,α'-trehalasa	trehalosa
Fosfatasa alcalina	ésteres del ácido fosfórico
Polinucleotidasas	ácidos nucleicos, nucleótidos ↓
Nucleosidasas	nucleósidos – ←
Fosfolipasas	fosfolípidos



Procesos digestivos

Luego de la degradación mecánica de los alimentos, en el estómago ocurre el primer proceso digestivo químico intensivo. Para ello se secreta **jugo gástrico**, que es el producto de varios tipos de células. Las **células parietales** producen ácido clorhídrico, las **células principales** liberan pepsinógeno y las **células accesorias** protegen la superficie del estómago con moco, que contiene glucoproteínas de gran tamaño, las **mucinas**.

A. Producción de ácido clorhídrico

La secreción de **ácido clorhídrico** (H^+ y Cl^-) por las células parietales es un proceso activo que consume ATP y ocurre en contra del gradiente de concentración. Esto es porque en la luz gástrica con un pH de 1 la concentración de H^+ es 10^6 veces mayor que en las células parietales, donde el pH es de 7.

Los precursores de los iones H^+ son el dióxido de carbono (**CO_2**) y el agua (**H_2O**). El CO_2 difunde desde la sangre hacia las células parietales donde reacciona con H_2O a **H^+** y bicarbonato (**HCO_3^-**) en una reacción catalizada por la *carbonato deshidratasa* (*anhidrasa carbónica* [1]). Los iones H^+ son transportados al interior de la luz gástrica a cambio de K^+ por la *ATPasa intercambiadora de H^+/K^+* [2] unida a la membrana (una *ATPasa de transporte de tipo P*, p. 212). Por un antiportador electroneutro contra iones cloruro (**Cl^-**) el bicarbonato remanente pasa al intersticio y de allí a la sangre. Los iones Cl^- siguen a los protones secretados a la luz gástrica a través de un canal.

El ácido clorhídrico del jugo gástrico es importante para la digestión: activa el pepsinógeno, un zimógeno, para formar la proteasa activa pepsina (p. 272). El ácido clorhídrico produce el pH óptimo para la acción de la pepsina, desnaturaliza las proteínas de los alimentos para que puedan ser atacados por proteinasas, y destruye a los microorganismos esterilizando así el contenido gástrico.

La H^+/K^+ ATPasa puede ser inhibida en forma muy efectiva por los **prazoles**, por ejemplo, *omeprazol* (p. 276).

B. Regulación de la secreción de ácido clorhídrico, mucinas y pepsinógeno

La actividad secretoria de las *células parietales* (que secretan HCl), las *células accesorias* (mucinas) y las *células principales* (pepsinógeno) es controlada por neurotransmisores, hormonas y mediadores.

La regulación de la actividad secretoria del estómago ocurre por una red de vías de señalización, entre las que cuentan estímulos externos (péptidos y aminoácidos en la luz gástrica) así como estímulos internos (nervio vago) y un mecanismo de retroalimentación (H^+ en la luz gástrica).

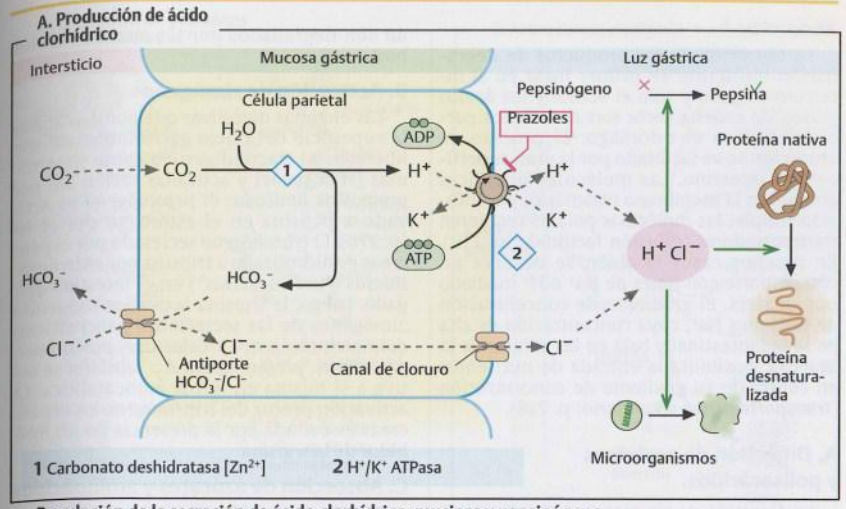
La *secreción de HCl* es estimulada por la hormona peptídica **gastrina** que proviene de las *células G*, por el mediador **histamina** (p. 436), que es secretado por las *células símil enterocromafines* (*ECL*), y por el sistema nervioso vegetativo a través del neurotransmisor **acetilcolina**. El péptido **somatostatina** de las *células D* y ciertas prostaglandinas (p. 438), en cambio, tienen un efecto inhibitorio. La gastrina pertenece al grupo de las **hormonas gastrointestinales** (p. 436).

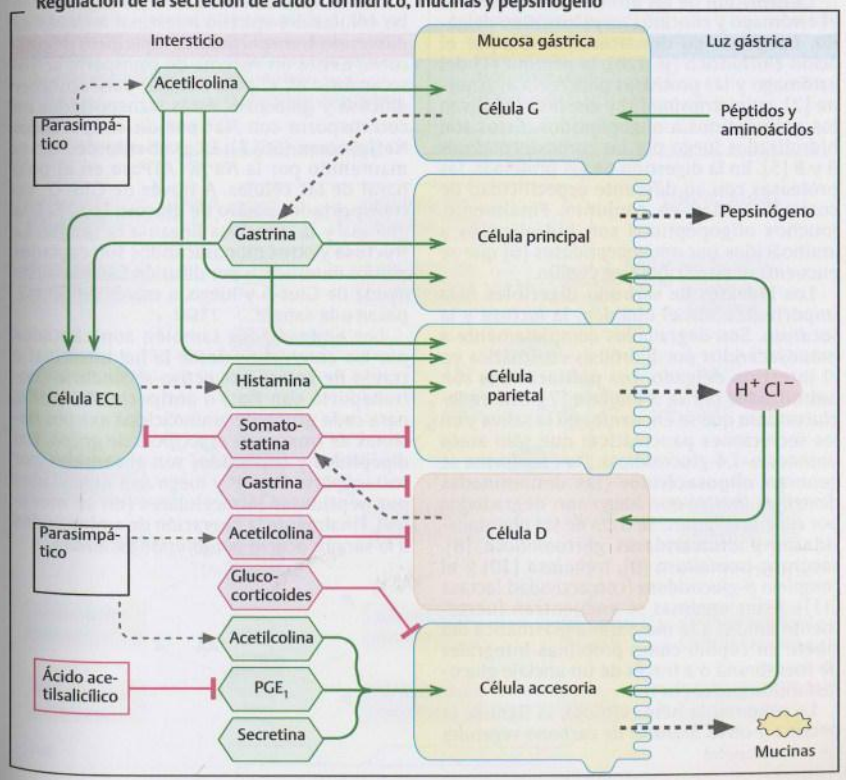
La *formación y secreción de pepsinógeno* en las *células principales* también es estimulada por **gastrina** y **acetilcolina**.

La *secreción de mucinas* por las *células accesorias* es estimulada por **acetilcolina**, **secretina** y **prostaglandina** E_1 (PGE_1) e inhibida por **glucocorticoides**.

Información adicional.

Protección frente a la autodigestión. Para evitar la autodigestión, el estómago y el páncreas liberan la mayoría de las enzimas proteolíticas en forma inactiva como *proenzimas* (zimógenos) al duodeno. En el **estómago** el pepsinógeno es transformado en pepsina por separación de péptidos en un medio ácido. Debido a que su pH óptimo se encuentra en el rango ácido, la pepsina sólo es activa en el pH bajo del jugo gástrico. Las mucinas forman una película protectora que sirve para evitar la autodigestión de la pared gástrica. En el **páncreas**, los *inhibidores de las proteasas* brindan una protección adicional frente a las consecuencias de una activación precoz de las proteasas pancreáticas. En el caso de que los zimógenos de las hidrolasas pancreáticas se activen en forma precoz, son inactivados por la formación de complejos con los inhibidores (p. 272). En las secreciones pancreáticas, el *tripsinógeno* cumple un papel clave. Éste en el intestino es transformado en forma proteolítica en su forma activa, la tripsina, por la *enteropeptidasa*, una enzima de membrana en la superficie de los enterocitos. Luego, la tripsina activa en forma autocatalítica a otras moléculas de tripsinógeno y a las otras proenzimas (p. 272).





Absorción I

La *absorción* de los productos de degradación transcurre en primer lugar en el intestino delgado y sólo el etanol y los ácidos grasos de cadena corta son absorbidos parcialmente en el estómago. El proceso de absorción se ve facilitado por la gran superficie del intestino. Las moléculas lipofílicas atraviesan la membrana plasmática por difusión simple; las moléculas polares requieren *transportadores* (difusión facilitada, p. 210). En muchos casos también se observa un cotransporte con iones de Na^+ o H^+ mediado por carriers. El gradiente de concentración de los iones Na^+, cuya concentración es alta en la luz intestinal y baja en las células de la mucosa, posibilita la entrada de nutrientes en contra de su gradiente de concentración (*transporte activo secundario*; p. 218).

A. Digestión de proteínas y polisacáridos

La digestión de las proteínas comienza en el estómago y continúa en el intestino delgado. Luego de su desnaturalización por el ácido clorhídrico (p. 270), la *pepsina* [1] del estómago y las proteasas pancreáticas *tripsina* [2], *quimotripsina* [3] y *elastasa* [4] clivan los polipéptidos a oligopéptidos. Éstos son hidrolizados luego por las *carboxipeptidasas A* y *B* [5]. En la digestión de las proteínas, las proteasas con su diferente especificidad de sustrato actúan en conjunto. Finalmente, muchos oligopéptidos son hidrolizados a aminoácidos por *aminopeptidasas* [6] que se encuentran en el ribete en cepillo.

Los **hidratos de carbono** digeribles más importantes son el *almidón*, la *lactosa* y la *sacarosa*. Son degradados completamente a monosacáridos por hidrólisis enzimática en el intestino delgado. Los **polisacáridos** son hidrolizados por la *α-amilasa* [7], una *endoglucosidasa* que se encuentra en la saliva y en las secreciones pancreáticas que sólo ataca uniones α-1,4-glucosídicas. De esta forma se generan **oligosacáridos** (las denominadas *dextrinas límite*) que luego son degradados por *exoglucosidasas*. Se trata de las oligosacaridasas y disacaridasas *glucoamilasa* [8], *sacarasa-isomaltasa* [9], *trehalasa* [10] y el *complejo β-glucosidasa* (con actividad lactasa [11]). Estas enzimas se encuentran fuertemente unidas a la membrana plasmática del ribete en cepillo como proteínas integrales de membrana o a través de un anclaje glucofosfatidilinositol (GPI).

La **celulosa**, la hemicelulosa, la lignina, la pectina y otros *hidratos de carbono vegetales* no son degradados por las enzimas de los humanos.

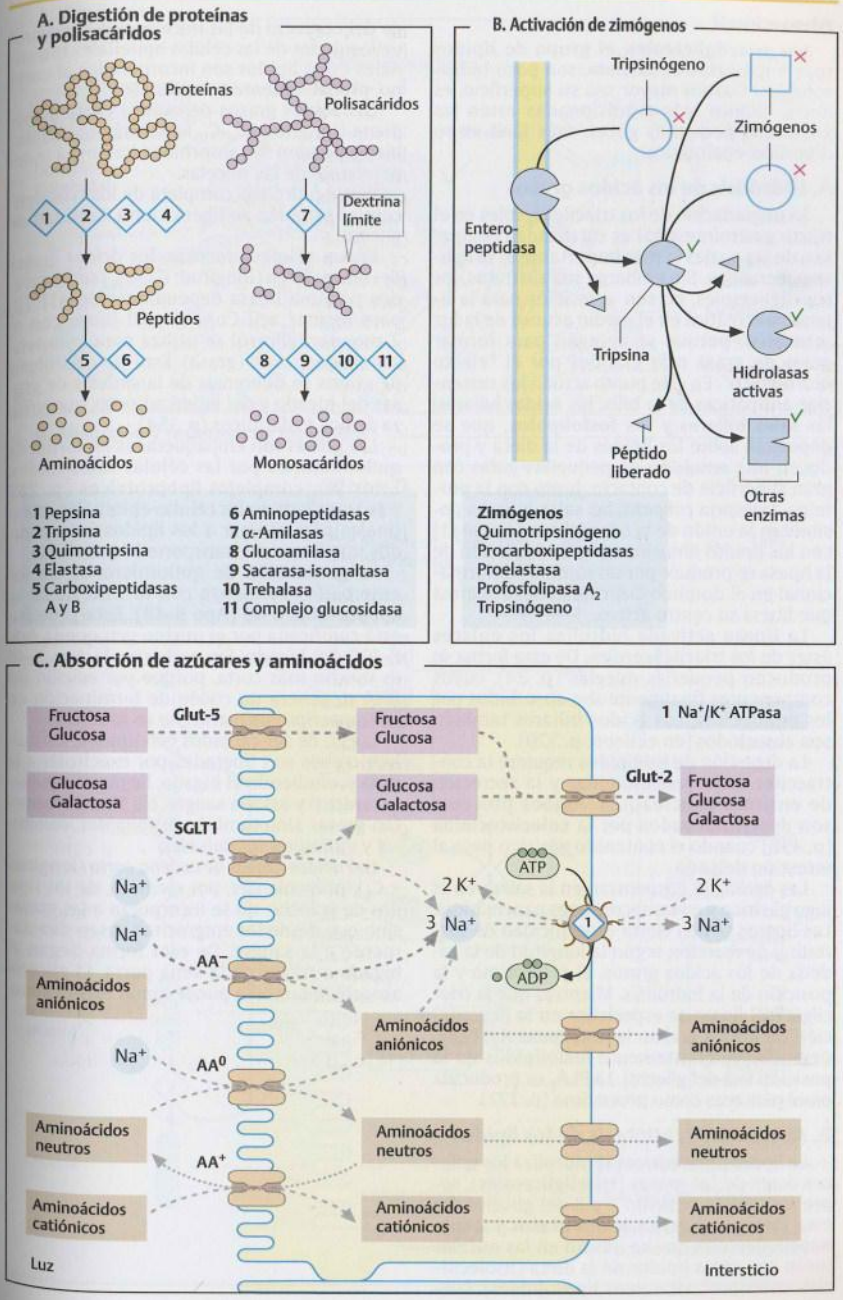
B. Activación de zimógenos

Las enzimas digestivas que podrían atacar la superficie del tracto gastrointestinal son liberadas al tracto digestivo como proenzimas (*zimógenos*) y activadas recién allí por *proteólisis limitada*: el *pepsinógeno* es activado a pepsina en el estómago por el H^+ (p. 270). El *tripsinógeno* secretado por el páncreas es hidrolizado a tripsina por *enteropeptidasas* ("*enterocinasas*") en el intestino delgado. Luego, la tripsina activa los siguientes zimógenos de las secreciones pancreáticas: *quimotripsinógeno*, *proelastasa*, *procarboxipeptidasas*, *profosfolipasa* A_2. También se activa a sí misma en forma autocatalítica. La activación precoz del tripsinógeno en el páncreas es evitada por la presencia de un **inhibidor de la tripsina**.

C. Absorción de azúcares y aminoácidos

Los **monosacáridos** liberados ingresan en las células del epitelio intestinal a través de diferentes **transportadores** *específicos de azúcares*. Existe un sistema de *transporte activo secundario* en el polo luminal para absorber **glucosa** y **galactosa**, éstas transportadas en cotransporte con Na^+ por un **simportador Na^+/glucosa** (SGLT). El gradiente de Na^+ es mantenido por la *Na^+/K^+ ATPasa* en el polo basal de las células. A través de Glut-2, un **transportador pasivo de glucosa** (p. 212), la glucosa y la galactosa llegan a la sangre. La **fructosa** y otros monosacáridos son captados por los enterocitos por difusión facilitada con ayuda de Glut-5 y luego, a través de Glut-2, pasan a la sangre.

Los **aminoácidos** también son captados por los enterocitos desde la luz intestinal a través de *transporte activo secundario* (cotransporte con Na^+) o antiporte. Para ello, para cada grupo de aminoácidos existen *sistemas de transporte específicos de grupo*. Los **dipéptidos** y **tripéptidos** son absorbidos por cotransporte con H^+ y luego son degradados por peptidasas intracelulares (no se muestra). Finalmente la liberación de aminoácidos a la sangre ocurre por *difusión facilitada*.



Absorción II

Los **triacilgliceroles**, el grupo de lípidos más importante de la dieta, son poco hidrosolubles. Cuanto mayor sea su superficie, es decir, cuanto más emulsionadas estén las grasas en pequeñas gotas, más fácil es su digestión enzimática.

A. Hidrólisis de los ácidos grasos

La degradación de los triacilgliceroles en el tracto gastrointestinal es catalizada por lipasas, de las cuales la más importante es la *lipasa pancreática*. Sin embargo sus sustratos, los triacilgliceroles, no son accesibles para la lipasa pancreática en el medio acuoso de la luz intestinal, porque se agregan para formar gotas de grasa más grandes por el "efecto hidrofóbico". En este punto actúan las sustancias anfipáticas de la bilis, los **ácidos biliares**, las **sales biliares** y los **fosfolípidos**, que se depositan sobre los lípidos de la dieta y producen una **emulsión** de pequeñas gotas con gran superficie de contacto. Junto con la proteína accesoria *colipasa*, las sales biliares posibilitan la unión de la *triacilglicerol lipasa* [1] con los lípidos emusionados. La activación de la lipasa se produce por un cambio conformacional en el dominio *C*-terminal de la enzima que libera su centro activo.

La lipasa activada hidroliza los enlaces éster de los triacilgliceroles. De esta forma se producen pequeñas **micelas** (p. 24), cuyos componentes finalmente son absorbidos por los enterocitos. Los ácidos biliares también son absorbidos (en el íleon, p. 320).

La digestión de los lípidos requiere la contracción de la vesícula biliar y la secreción de enzimas pancreáticas. Ambos procesos son desencadenados por la **colecistocinina** (p. 436) cuando el contenido gástrico pasa al intestino delgado.

Las *lipasas* se encuentran en la saliva, en el jugo gástrico y en las secreciones pancreáticas. Las lipasas tienen cierta especificidad de sustrato y de reacción según la longitud de la cadena de los ácidos grasos, el pH óptimo y la posición de la hidrólisis. Mientras que la *triacilglicerol lipasa* se especializa en la degradación de ácidos grasos, la *fosfolipasa* A_2 (PLA_2) degrada preferentemente fosfolípidos en la posición C-2 del glicerol. La PLA_2 es producida en el páncreas como proenzima (p. 272).

B. Absorción y resíntesis de los lípidos

La *lipasa pancreática* [1] hidroliza los enlaces éster de las grasas (triacilgliceroles), sobre todo en la posición 1 y 3 del glicerol. De esta forma se liberan **ácidos grasos** y **2-monoacilgliceroles** que se ubican en las micelas junto con otros lípidos de la dieta (lisolecitinas, colesterol, vitaminas liposolubles). Luego del contacto de las micelas con las microvellosidades de las células epiteliales intestinales estos lípidos son incorporados al cuerpo, probablemente por difusión.

Los ácidos grasos de cadena corta y mediana (longitud: C_4-C_{10}) son más hidrosolubles y pueden ser absorbidos en forma independiente de las micelas.

Por la hidrólisis completa de los triacilgliceroles también se libera cierta cantidad de glicerol.

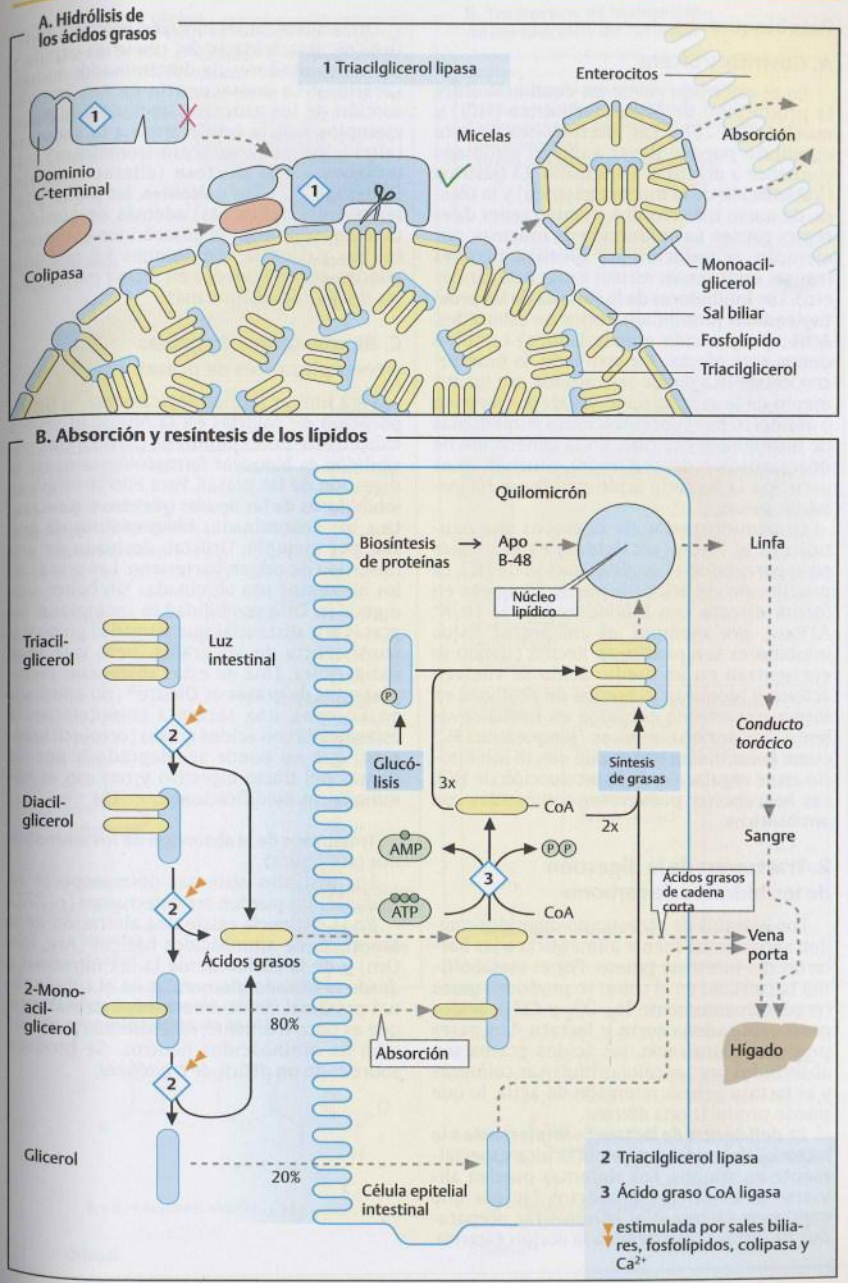
En las células mucosas, los *ácidos grasos de cadena larga* (longitud: C_{10}-C_{18}) son activados por una ligasa dependiente de ATP [2] para formar acil-CoA, el cual junto con el 2-monoacilglicerol se utiliza para resintetizar triacilglicerol (grasa). Esta vía de síntesis de grasas se diferencia de la síntesis de grasas del hígado y del tejido adiposo, que utiliza ácidos fosfatídicos (p. 154).

Las grasas son empaquetadas en forma de **quilomicrones** por las células intestinales. Éstos son **complejos lipoproteicos** (p. 282 y ss.) que forman las células epiteliales intestinales para otorgar a los lípidos incorporados una forma de transporte hidrosoluble.

La generación de quilomicrones en los enterocitos comienza con la síntesis de la **apoproteína B-48** (Apo B-48). Esta proteína está codificada por el mismo gen que la Apo B-100 del hígado. Sin embargo, la Apo B-48 es mucho más corta, porque por *edición del RNA* se genera un codón de terminación en su transcripto primario (no se muestra).

Luego de ser cargados con lípidos, los quilomicrones son liberados por exocitosis a la linfa y, eludiendo el hígado, llegan al *conducto torácico* y así a la sangre. No sólo transportan grasas sino también *fosfolípidos*, *colesterol* y *vitaminas liposolubles*.

Los *ácidos grasos de cadena corta* (longitud < C_8), provenientes, por ejemplo, de los lípidos de la leche, no se incorporan a las grasas sino que desde los enterocitos pasan directamente a la sangre. De esta forma llegan al hígado a través de la vena porta. El glicerol absorbido también puede tomar este camino.



Patobioquímica

A. Gastritis y úlcera

En el estómago existe un equilibrio entre la producción de **ácido clorhídrico** (HCl) y **mucinas** (p. 268). Las alteraciones de este equilibrio pueden llevar a que el estómago comience a digerirse a sí mismo. La **gastritis** (inflamación de la mucosa gástrica) y la **úlcera**, de curso más crónico, pueden tener diferentes causas. La producción de mucinas, por ejemplo, es reducida por **glucocorticoides** (causas endógenas: estrés; exógenas: fármacos). Los **inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas** (antiinflamatorios no esteroides, **AINE**; p. ej., *ácido acetilsalicílico*) también tienen este efecto. Por otro lado, la hipersecreción de HCl puede ser causada por un aumento de la estimulación vagal (por *nicotina* o *alcohol*) o por concentraciones aumentadas de *histamina* o *gastrina*. En la generación de una gastritis o de una úlcera, muchas veces participa la bacteria ácido-resistente *Helicobacter pylori*.

La administración de fármacos que neutralizan el ácido (**antiácidos**) es el primer paso para reducir la concentración de HCl. La producción de ácido se puede bloquear en forma directa con *inhibidores* de la H^+/K^+ ATPasa, por ejemplo, el *omeprazol*. Estos inhibidores son *prodrogas*. Recién cuando se encuentran en un medio ácido se vuelven activos y bloquean la bomba de protones en forma irreversible al unirse en forma covalente. Los **antihistamínicos** (bloqueantes H_2) como la *ranitidina* ejercen un efecto inhibitorio en la regulación de la producción de HCl. Las *helicobacter* pueden ser combatidas con **antibióticos**.

B. Trastornos de la digestión de los hidratos de carbono

Los hidratos de carbono no digeridos pueden servir como fuente alimenticia a las bacterias del intestino grueso. Por el metabolismo bacteriano en el colon se producen **gases** (predominantemente H_2, CO_2 y CH_4), **ácidos grasos de cadena corta** y **lactato**. Los gases producen *flatulencia*, los ácidos grasos son absorbidos por las células mucosas colónicas y el lactato genera retención de agua, lo que puede producir una *diarrea*.

La **deficiencia de lactasa** (= **intolerancia a la lactosa**) tiene una prevalencia alta especialmente en adultos. Los síntomas pueden aliviarse al evitar los productos lácteos que contienen lactosa o al administrar preparados de lactasa resistentes a la acción gástrica.

Otras alteraciones incluyen defectos genéticos de disacaridasas del ribete en cepillo y de transportadores de determinados monosacáridos. La consecuencia es una malabsorción de los azúcares afectados. Algunos ejemplos son la **intolerancia a la sacarosa** (alteración de la *sacarasa-isomaltasa*) y la **intoleracia a la fructosa** (alteraciones del Glut-5; p. 212). Los **guisantes**, las **judías** y las **lentejas** (leguminosas) además de almidón también contienen oligosacáridos compuestos por galactosa con uniones 1,6 que sólo pueden ser degradados en forma parcial por las disacaridasas humanas.

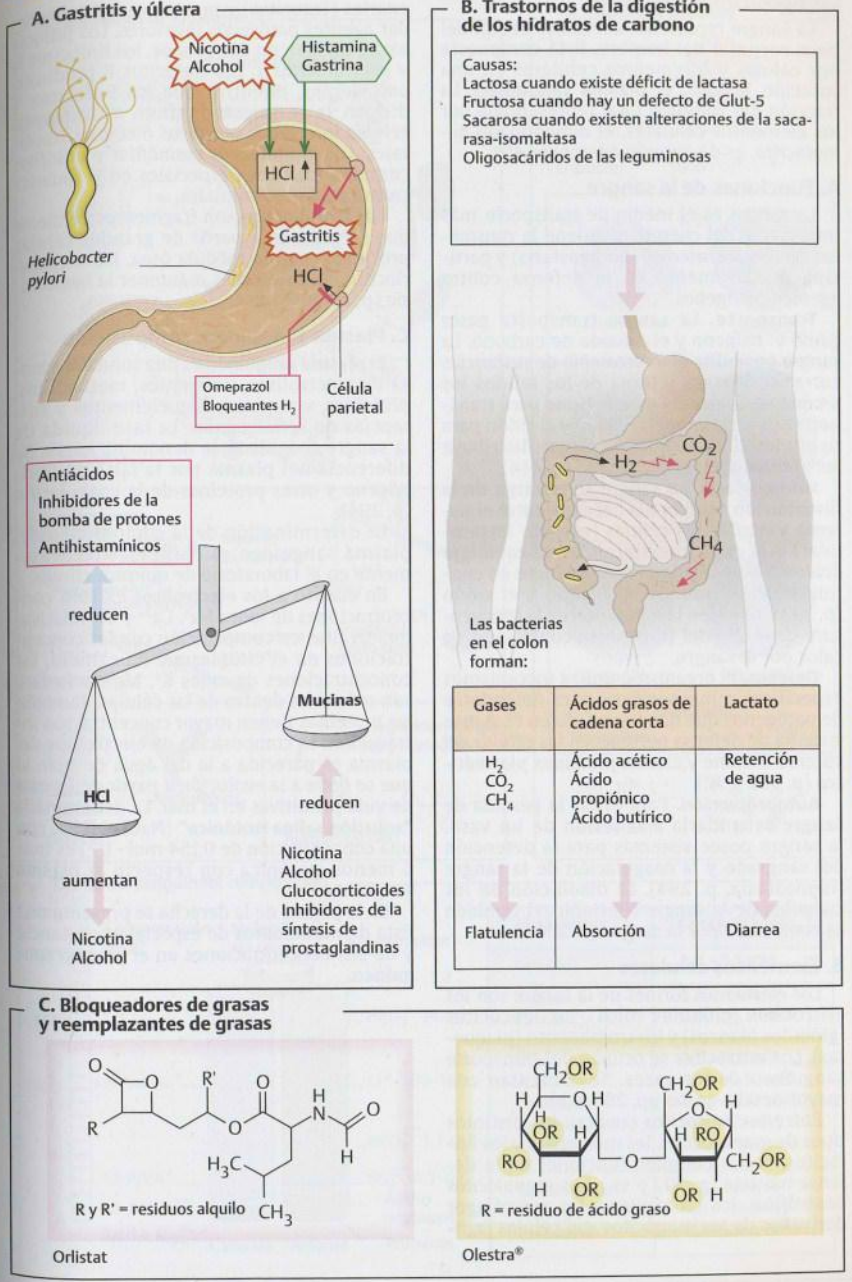
C. Bloqueadores de grasas y reemplazantes de grasas

Para limitar farmacológicamente la incorporación de calorías en la obesidad severa existen diferentes puntos de partida. Una posibilidad es bloquear farmacológicamente la digestión de las grasas. Para ello se emplean **inhibidores de las lipasas gástrica** y **pancreática**, los denominados **bloqueadores de grasas**, por ejemplo, Orlistat, derivado de una lipstatina de origen bacteriano. Las grasas de los alimentos son eliminadas sin haber sido digeridas. Otra posibilidad es reemplazar las grasas por sustancias que tengan el gusto y la consistencia de las grasas, pero que sean indigeribles. Una de estas **sustancias reemplazantes de grasas** es *Olestra®* (no aprobada en Europa), una sacarosa completamente esterificada con ácidos grasos (*octa-acil sacarosa*) que no puede ser degradada por las lipasas del tracto digestivo y por eso es eliminada sin modificaciones.

Trastornos de la absorción de los aminoácidos (sin figura).

Los distintos sistemas de transporte de aminoácidos pueden ser defectuosos (p. 272).

En la **cistinuria** existe una alteración de la absorción de aminoácidos básicos (Arg, Lys, Orn) y de la *cistina* desde la luz intestinal y desde el filtrado glomerular en el túbulo renal proximal. En la **enfermedad de Hartnup**, que es poco frecuente, está alterada la absorción de aminoácidos neutros. Se produce sobre todo un *déficit de triptófano*.



Composición y funciones

La sangre representa alrededor del 8% del peso corporal del hombre. Está compuesta por **células** y fragmentos celulares en una solución acuosa, el **plasma sanguíneo**. La fracción del volumen total representada por los elementos celulares, el denominado *hematocrito*, es de aproximadamente 45%.

A. Funciones de la sangre

La sangre es el medio de transporte más importante del cuerpo, mantiene la *constancia del "medio interno"* (homeostasis) y participa decisivamente en la defensa contra agentes patógenos.

Transporte. La sangre transporta *gases* como el oxígeno y el dióxido de carbono. La sangre posibilita el *intercambio de sustancias entre los órganos* y toma de los tejidos los *productos finales del metabolismo* para transportarlos al pulmón, al hígado y al riñón para su eliminación. Además, la sangre distribuye las *hormonas* en el organismo (p. 414).

Homeostasis. La sangre se encarga de la distribución equilibrada del agua entre el sistema vascular, las células (espacio intracelular) y el espacio extracelular. El *equilibrio ácido-base* es regulado por la sangre en conjunto con el pulmón, el hígado y el riñón (p. 292). También la *regulación de la temperatura* depende del transporte controlado de calor por la sangre.

Defensa. El organismo utiliza mecanismos específicos e inespecíficos para defenderse de patógenos que han ingresado en él. A este sistema de defensa pertenecen las *células del sistema inmune* y ciertas *proteínas plasmáticas* (p. 302 y ss.).

Autoprotección. Para evitar la pérdida de sangre secundaria a la lesión de un vaso, la sangre posee sistemas para la detención del sangrado y la coagulación de la sangre (hemostasia, p. 294). La disolución de los coágulos de la sangre (fibrinólisis) también es controlada por la sangre (p. 296).

B. Elementos celulares

Los elementos formes de la sangre son los eritrocitos (glóbulos rojos), los leucocitos (glóbulos blancos) y los trombocitos (plaquetas). Los **eritrocitos** se ocupan del transporte sanguíneo de los gases. Se comentan con mayor detalle en las pp. 286 a 290.

Entre los **leucocitos** cuentan los distintos tipos de granulocitos, los monocitos y los linfocitos. Todos cumplen funciones en la defensa inmune (p. 302 y ss.). Los *granulocitos neutrófilos*, los *monocitos* y los *macrófagos* derivados de los monocitos son células fagocitarias (fagocitos) y pueden captar y degradar agentes patógenos invasores. Los linfocitos se dividen en dos grupos, los linfocitos B y los linfocitos T. Los linfocitos B producen *anticuerpos*, mientras que los linfocitos T dirigen la respuesta inmune o destruyen células infectadas por virus o células tumorales. Los *granulocitos eosinófilos y basófilos* cumplen funciones especiales en la defensa contra parásitos animales.

Los **trombocitos** son fragmentos celulares que se generan a partir de grandes células precursoras en la médula ósea, los megacariocitos. Su función es mantener la *hemostasia* (p. 294).

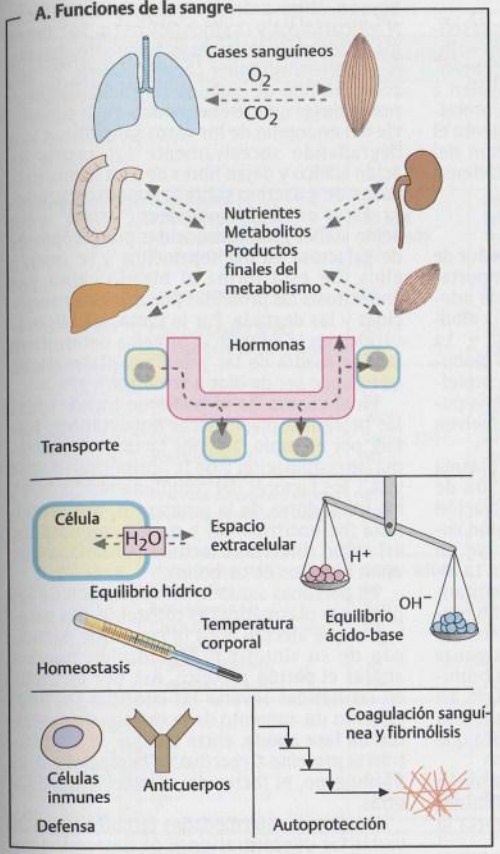
C. Plasma sanguíneo: composición

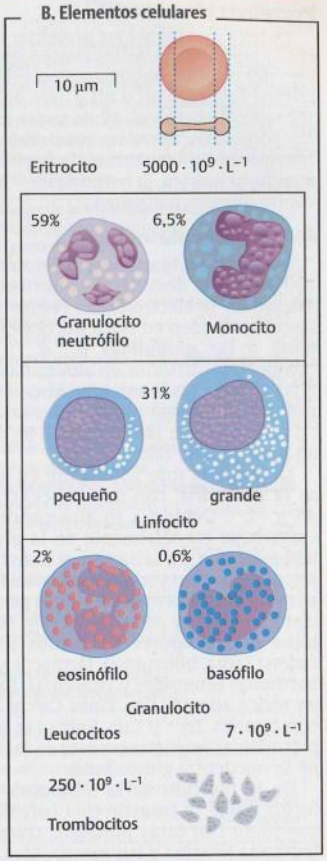
El **plasma sanguíneo** es una solución acuosa de electrolitos, nutrientes, metabolitos, proteínas, vitaminas, oligoelementos y sustancias de señalización. La fase líquida de la sangre coagulada se denomina **suero**. Se diferencia del plasma por la falta de fibrinógeno y otras proteínas de la coagulación (p. 294).

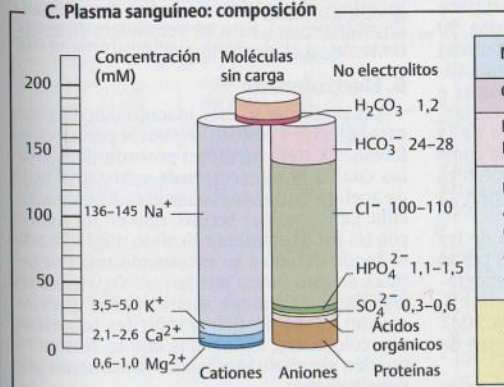
La determinación de la composición del plasma sanguíneo es realizada frecuentemente en el laboratorio de química clínica.

En cuanto a los **electrolitos** existen concentraciones de iones Na^+, Ca^{2+} y Cl^- relativamente altas en comparación con las concentraciones en el citoplasma. En cambio, las concentraciones de iones K^+, Mg^{2+} y fosfato son más altas dentro de las células. También las proteínas tienen mayor concentración intracelular. La composición de electrolitos del plasma es parecida a la del agua de mar, lo que se debe a la evolución a partir de formas de vida primitivas en el mar. La denominada **"solución salina isotónica"** (NaCl al 0,9%, con una concentración de 0,154 mol · L^{-1}) es más o menos isotónica con respecto al plasma sanguíneo.

En la página de la derecha se presenta una lista de **metabolitos** de especial importancia y de sus concentraciones en el plasma sanguíneo.







Metabolitos	Concentración
Glucosa	3,6 – 6,1 mM
Lactato	0,4 – 1,8 mM
Piruvato	0,07 – 0,11 mM
Urea	3,5 – 9,0 mM
Ácido úrico	0,18 – 0,54 mM
Creatinina	0,06 – 0,13 mM
Aminoácidos	2,3 – 4,0 mM
Amoníaco	0,02 – 0,06 mM
Lípidos (total)	5,5 – 6,0 g · L^{-1}
Triacilgliceroles	1,0 – 1,3 g · L^{-1}
Colesterol	1,7 – 2,1 g · L^{-1}

Proteínas plasmáticas

Cuantitativamente las proteínas representan la mayor parte de los componentes solubles del plasma sanguíneo. Con una concentración de entre 60 y 80 g · L^{-1} equivalen a aproximadamente el 4% de todas las proteínas corporales. Entre sus funciones cuenta el transporte de sustancias, la regulación del equilibrio hídrico, la hemostasia y la defensa contra agentes patógenos.

A. Proteínas plasmáticas

En el plasma humano existen alrededor de 100 proteínas distintas. Según su comportamiento en la electroforesis (véase más adelante) se dividen en *cinco fracciones*: la **albúmina** y las **globulinas** α_1, α_2, β y γ. La clasificación histórica en albúminas y globulinas se basa en la solubilidad de las proteínas: las albúminas son solubles en agua pura, mientras que las globulinas se disuelven en presencia de sales.

La proteína más abundante en el plasma es la **albúmina**, con una concentración de 45 g · L^{-1}. Debido a su alta concentración contribuye esencialmente en la **presión coloidosmótica** de la sangre y constituye un importante reservorio de aminoácidos. La albúmina presenta sitios de unión para sustancias no polares y por eso funciona como **proteína de transporte** de ácidos grasos de cadena larga, bilirrubina, fármacos y algunas hormonas esteroides y vitaminas. La albúmina sérica además une iones Ca^{2+} y Mg^{2+}, así como iones Zn^{2+} y Cu^{+}. Entre las proteínas plasmáticas importantes ésta es la única que no se encuentra glucosilada.

De la fracción de la albúmina también forma parte la *transtiretina* (prealbúmina) que junto con otras proteínas transporta la hormona tiroxina y sus metabolitos.

El cuadro de la página siguiente contiene otras **globulinas** importantes del plasma, su masa y sus funciones. Las α y β globulinas participan del transporte de lípidos (lipoproteínas, p. 282 y ss.), hormonas, vitaminas e iones metálicos. Además constituyen los factores de coagulación, los inhibidores de la proteasa y las proteínas del sistema de complemento (p. 308). Los anticuerpos solubles (inmunoglobulinas, p. 310) componen la fracción de las γ globulinas.

Síntesis y degradación. La mayoría de las proteínas plasmáticas son sintetizadas por el hígado. Las excepciones son las inmunoglobulinas, que son secretadas por linfocitos B, las denominadas células plasmáticas (p. 304), y las hormonas peptídicas que provienen de las células de las glándulas endócrinas.

Con excepción de la albúmina, casi todas las proteínas plasmáticas son *glucoproteínas*. Poseen oligosacáridos unidos con enlaces *N*-glucosídicos y *O*-glucosídicos (p. 34). Entre los residuos de azúcares es frecuente el ácido *N*-acetilneuramínico (ácido siálico, p. 30) como hidrato de carbono terminal. Las *neuraminidasas* que se encuentran en la superficie del endotelio de los vasos sanguíneos van degradando sucesivamente los restos de ácido siálico y dejan libres de esta forma unidades de galactosa sobre la superficie proteica. Estas *asialoglucoproteínas* ("asialo" = sin ácido siálico) son reconocidas por receptores de galactosa en los hepatocitos y se unen a ellos. De esta forma el hígado capta por endocitosis las proteínas plasmáticas envejecidas y las degrada. Por lo tanto, los oligosacáridos en la superficie proteica determinan la vida media de las proteínas plasmáticas, que puede ser de días a semanas.

En el cuadro no se pudieron incluir todas las proteínas plasmáticas importantes. Faltan, por ejemplo, algunos factores del sistema de coagulación y de la fibrinólisis (p. 294 y ss.), los factores del complemento (p. 308), los inhibidores de la proteasa **α_1-antiproteinasa** (α_1-antitripsina) y **α_2-macroglobulina**, así como diferentes **lectinas** (proteínas que unen hidratos de carbono).

En personas sanas la concentración de las proteínas plasmáticas es constante. Las patologías que afectan a los órganos que participan de su síntesis o degradación pueden alterar el patrón proteico. Así, por ejemplo, en las heridas severas las citocinas (p. 440) generan un aumento de la síntesis de **proteínas de fase aguda**, entre las que se encuentran la *proteína C reactiva*, la *haptoglobina*, el *fibrinógeno*, el *factor del complemento C3* y otras.

En ciertas enfermedades también pueden variar las concentraciones de determinadas proteínas plasmáticas (lo que se denominada *disproteinemia*). Esto se demuestra frecuentemente en la electroforesis.

B. Electroforesis

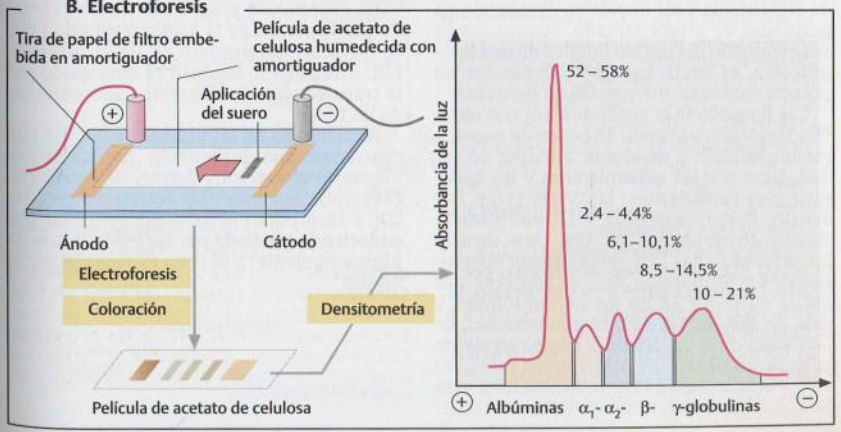
Las proteínas y otras macromoléculas con carga eléctrica pueden separarse por electroforesis. Existen diferentes procedimientos de los cuales la **electroforesis** sobre una hoja de acetato de celulosa es especialmente sencilla. Las proteínas séricas, que en un medio con un pH ligeramente alcalino migran hacia el ánodo debido a su exceso de cargas negativas, de esta forma pueden ser separadas en las cinco fracciones mencionadas previamente. Luego de fijar y teñir las proteínas con colorantes, las bandas que se formaron pueden ser evaluadas cuantitativamente por densitometría.

A. Proteínas plasmáticas

Grupo	Proteína	Masa en kDa	Función
Albúmina	Transtiretina	50 - 66	Transporte de tiroxina y triyodotironina
	Albúmina: 45 g · L^{-1}	67	Conservación de la presión osmótica, transporte de ácidos grasos, bilirrubina, ácidos biliares, hormonas esteroideas, fármacos e iones inorgánicos
α_1-globulinas	Antitripsina	51	Inhibición de la tripsina y otras proteasas
	Antiquimotripsina	58 - 68	Inhibición de la quimotripsina
	Lipoproteína (HDL)	200 - 400	Transporte de lípidos
	Protrombina	72	Factor II de la coagulación, precursor de la trombina
	Transcortina	51	Transporte de cortisol, corticosterona y progesterona
	Glucoproteína ácida	44	Transporte de progesterona
	Globulina de unión a tiroxina	54	Transporte de tiroxina y triyodotironina
α_2-globulinas	Ceruloplasmina	135	Transporte de iones de cobre
	Antitrombina III	58	Inhibición de la coagulación
	Haptoglobina ✳	100	Unión de la hemoglobina
	Colinesterasa	aprox. 350	Hidrólisis de ésteres de colina
	Plasminógeno	90	Precursor de la plasmina
	Macroglobulina	725	Unión de proteasas, transporte de iones de cinc
	Proteína de unión a retinol	21	Transporte de vitamina A
	Proteína de unión a vitamina D	52	Transporte de calcioles
β-globulinas	Lipoproteína (LDL)	2000 - 4500	Transporte de lípidos
	Transferrina	80	Transporte de iones de hierro
	Fibrinógeno ✳	340	Factor I de la coagulación
	Globulina de unión a hormonas sexuales	65	Transporte de testosterona y estradiol
	Transcobalamina	38	Transporte de vitamina B_{12}
	Proteína C reactiva ✳	110	Activación del complemento
γ-globulinas	IgG	150	Anticuerpos tardíos
	IgA	360	Anticuerpos protectores de las mucosas
	IgM	935	Anticuerpos tempranos
	IgD	172	Receptores de los linfocitos B
	IgE	196	Reaginas ✳

✳ Proteínas de fase aguda

B. Electroforesis



Lipoproteínas I

La mayoría de los **lípidos** apenas son solubles en agua, sin embargo, algunos también tienen *propiedades anfipáticas*, es decir que son tanto hidrosolubles como liposolubles. En la sangre los triacilgliceroles hidrofóbicos se unirían para formar gotas que provocarían embolias grasas. Los lípidos anfipáticos, en cambio, se integrarían a las membranas plasmáticas y las disolverían. Por eso, el transporte sanguíneo de lípidos requiere precauciones especiales.

Los **ácidos grasos** de cadena larga (C_{12}-C_{20}) son transportados en la sangre unidos a albúmina, mientras que los ácidos grasos de cadena mediana (C_8-C_{10}) y corta (C_4-C_6) circulan libres en plasma debido a que son hidrofílicos (p. 274). Los **triacilgliceroles**, los **fosfolípidos**, el **colesterol** y sus ésteres y las **vitaminas liposolubles** son transportados en **complejos lipoproteicos** hidrosolubles, que están presentes en el plasma sanguíneo en varios tipos de tamaño y composición variable.

A. Composición de los complejos lipoproteicos

Las lipoproteínas son agregados de forma esférica o de disco formados por **lípidos** y proteínas, las llamadas **apoproteínas** (Apo). Las lipoproteínas están compuestas por un núcleo de lípidos no polares (predominantemente triacilgliceroles y ésteres de colesterol) que está rodeado por una envoltura de lípidos anfipáticos (fosfolípidos y colesterol) de 2 nm de grosor (véase la página siguiente, ejemplo de la LDL). Esta envoltura, en la que también están incluidas las apoproteínas, le confiere propiedades polares a la superficie de la partícula y así impide su agregación en partículas de mayor tamaño. Cuanto mayor sea el tamaño del núcleo lipídico de una lipoproteína, es decir, cuantos más lípidos no polares contenga, menor será su densidad.

Las lipoproteínas generalmente son clasificadas en cinco grupos. En orden de mayor a menor tamaño y de menor a mayor densidad, éstos son los **quilomicrones** y los **quilomicrones remanentes**, las **VLDL** (*very low density lipoproteins*), las **IDL** (*intermediate density lipoproteins*), las **LDL** (*low density lipoproteins*) y las **HDL** (*high density lipoproteins*). La proporción de las apoproteínas oscila entre un 1% en los quilomicrones y más del 50% en las HDL. La apoproteínas, de las cuales en el cuadro de la página siguiente sólo se nombran las más importantes, no sólo contribuyen a la solubilidad sino que también funcionan como moléculas de reconocimiento de receptores de membrana de las células blanco (véase la página siguiente) y como activadores de enzimas o proteínas que participan del metabolismo lipídico y del intercambio de lípidos.

B. Funciones de transporte

Las distintas clases de lipoproteínas no sólo se diferencian en cuanto a su composición, sino también en la forma en que se producen y en su función. Los **quilomicrones** se forman en la mucosa intestinal (p. 274) y, sin pasar por el hígado, son transportados a la sangre a través de la linfa. Se encargan del transporte de los lípidos de la dieta desde el intestino a los tejidos. Su apoproteína característica es la **Apo B-48**. En la sangre las HDL estimulan la descarga de los quilomicrones por la transferencia de **Apo E** y de **Apo CII**. Esto ocurre sobre todo en el músculo y en el tejido adiposo. Para ello, la Apo CII de los quilomicrones activa una *lipoproteinlipasa* [1] que se encuentra en la superficie del endotelio vascular. Esta enzima degrada gran parte de los triacilgliceroles. Los ácidos grasos liberados son captados localmente por las células y el glicerol es transportado al hígado. Debido a la degradación de sus lípidos los quilomicrones se reducen a **quilomicrones remanentes** que finalmente son eliminados de la sangre por el hígado a través de los **receptores de Apo E**.

Las **VLDL**, las **IDL** y las **LDL** están estrechamente relacionadas entre sí. Las VLDL se producen en el hígado y sirven para el transporte a tejidos extrahepáticos de los lípidos de producción endógena como triacilgliceroles, colesterol y fosfolípidos. La **Apo B100** es característica de las VLDL.

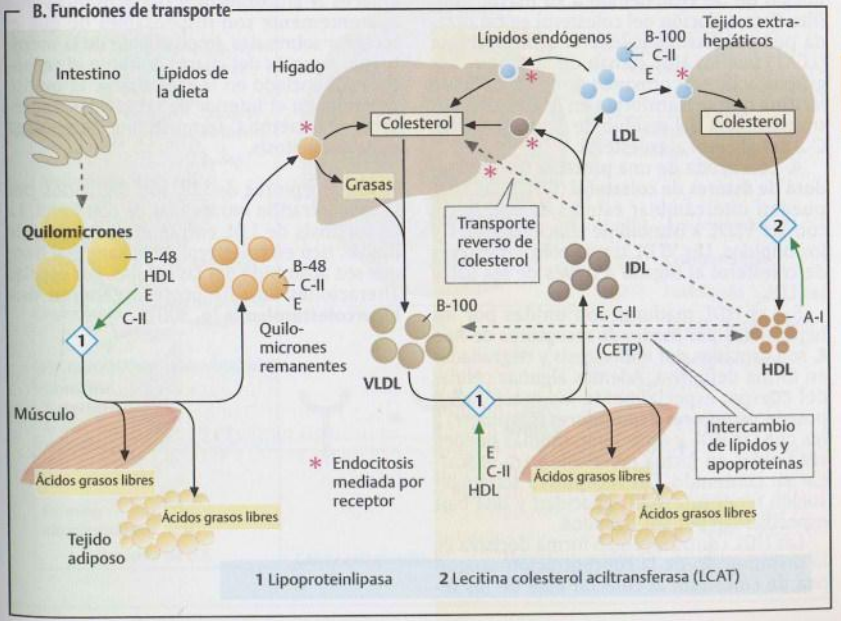
En forma similar a los quilomicrones las VLDL disminuyen progresivamente de tamaño por la acción de la *lipoproteinlipasa* [1] y se transforman primero en IDL y luego en LDL. Este proceso también es estimulado por la transferencia de diferentes apoproteínas de las HDL.

A diferencia de las VLDL y las IDL, las **LDL** contienen una proporción notablemente mayor de colesterol y ésteres de colesterol. Las células que necesitan colesterol unen las LDL e incorporan la partícula completa por **endocitosis mediada por receptor** (véase la página siguiente) y el resto es captado por el hígado.

A. Composición de los complejos lipoproteicos

Tipo	Densidad [g · cm⁻³]	Diámetro [nm]	Apoproteína	Fracción de lípidos [%]			Funciones
				Triacilgliceroles	Colesterol	Fosfolípidos	
Quilomicrones	0,930	75-1200	B48, CII, E	80-95	2-7	3-9	Transporte de lípidos de la dieta desde el intestino
Quilomicrones remanentes	0,930-1,006	30-80	B48, CII, E				Transporte de lípidos de la dieta al hígado
VLDL	0,930-1,006	30-80	B100, CII, E	55-80	5-15	10-20	Transporte de lípidos endógenos desde el hígado
IDL	1,006-1,019	25-35	B100, CII, E	20-50	20-40	15-25	Retorno de lípidos endógenos al hígado
LDL	1,019-1,063	18-25	B100	5-15	40-50	20-25	Entrega de colesterol a las células
HDL	1,063-1,210	5-12	CII, E	5-10	15-25	20-30	Retorno de colesterol al hígado

B. Funciones de transporte



Lipoproteínas II

A. Función y destino de las HDL

El grupo de lipoproteínas plasmáticas de mayor densidad y menor tamaño es el de las **HDL** (véase cuadro de la página anterior). Éstas se producen por diferentes mecanismos, principalmente por biosíntesis en el hígado y en el intestino.

Las HDL contienen en su capa externa fosfolípidos, colesterol y una serie de apoproteínas como AI, AII, CI, CII, D y E. En el interior de las HDL se encuentran grasas y ésteres de colesterol. Las HDL crecen por captación de fosfolípidos y colesterol de las paredes de los vasos sanguíneos y pasan de una estructura de disco a una forma esférica.

Las HDL pueden intercambiar lípidos y apoproteínas con los tejidos y otras lipoproteínas (véase también Fig. 8 de la página anterior).

1. El **transporte** reversible de **Apo E y Apo CII** hacia quilomicrones y VLDL favorece su maduración y descarga.

2. Las HDL colectan el excedente de colesterol producido en los tejidos y lo transportan al hígado para su eliminación (lo que se denomina **transporte reverso de colesterol**).

3. Este proceso es sostenido por la esterificación del colesterol captado por las HDL con ácidos grasos. Los ésteres formados llegan al núcleo de las HDL debido a su mayor lipofilia. Esta acilación del colesterol es catalizada por una *lecitina colesterol aciltransferasa* (LCAT) que las HDL toman de la sangre. Los grupos acilo son provistos por el fosfolípido lecitina que se transforma en lisolecitina por transferencia del residuo de ácido graso del C-2 del glicerol al colesterol.

4. Con ayuda de una **proteína transportadora de ésteres de colesterol** (CETP) las HDL pueden intercambiar ésteres de colesterol con las VLDL a cambio de triacilgliceroles y fosfolípidos. Las VLDL transfieren los ésteres de colesterol al hígado a través de las IDL y las LDL.

5. Las HDL maduras son unidas por los hepatocitos por medio de receptores de **Apo E**, son captados por endocitosis y degradadas en forma definitiva. Además algunas células del cuerpo, especialmente los macrófagos, poseen **receptores depuradores** (*scavenger*) a los que las HDL y otras lipoproteínas pueden ser unidas en forma reversible para descargar su contenido. Los receptores scavenger suelen tener una gran capacidad y una baja especificidad por sus ligandos.

Las HDL contribuyen en forma decisiva en la disminución de la concentración sanguínea de colesterol al colectar éste de los tejidos periféricos y transportarlo al hígado en forma directa o indirecta a través de las VLDL. Allí el colesterol es transformado en ácidos biliares o secretado directamente en la bilis (p. 318). Es por ello que las HDL, al contrario de las LDL, son consideradas "*colesterol bueno*".

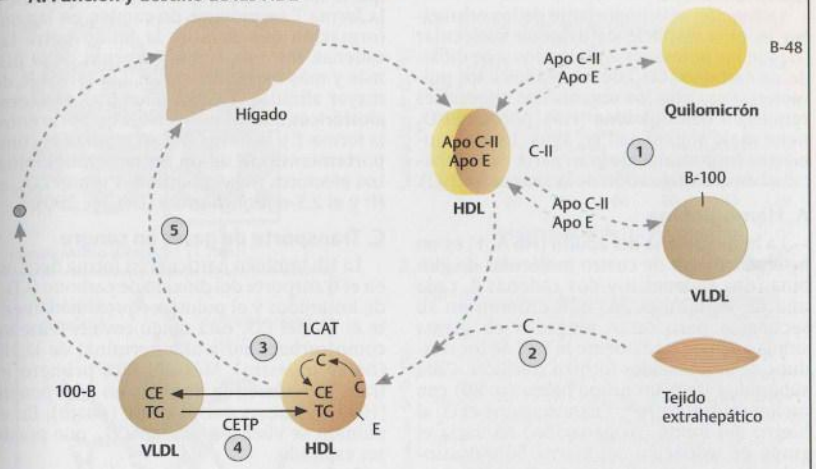
B. Unión de LDL al receptor

Existen diferentes receptores de membrana para las distintas apoproteínas que se encuentran en determinadas células diana de las lipoproteínas. **El receptor de LDL**, muy estudiado, es una proteína de membrana de gran tamaño que une las proteínas **Apo B100** y **Apo E** en forma específica y con gran afinidad. Por medio del receptor, la **LDL** es captada y endocitada por las células de la periferia. Es un buen ejemplo de **endocitosis mediada por receptor** (p. 214).

El receptor de LDL es una proteína de membrana de estructura modular. Está compuesto por cinco dominios. El dominio externo, rico en cisteína, puede unir Apo B100 y Apo E y su función es la interacción directa con las LDL. En un medio ácido (luego de la endocitosis) cambia la conformación de esta región, lo que conlleva la disociación de la LDL unida. El segundo dominio es homólogo al factor de crecimiento epidérmico (EFG). El tercer dominio contiene oligosacáridos con enlaces *N-glucosídicos* y *O-glucosídicos* que aparentemente son responsables de que el receptor sobresalga ampliamente de la membrana. A través del cuarto dominio el receptor está anclado en la membrana. El quinto dominio, en el interior de las células, representa el extremo *C*-terminal, que se encarga de la endocitosis.

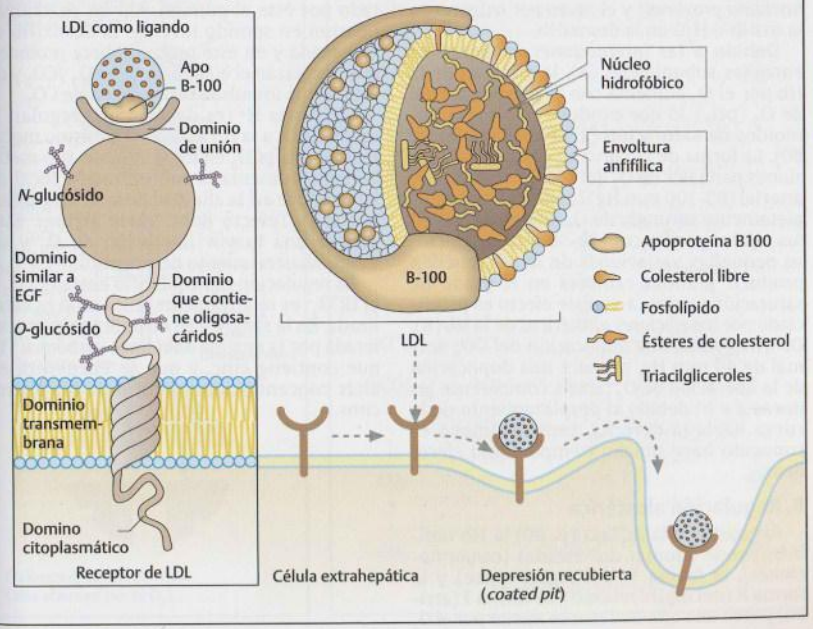
Los receptores de LDL son regulados por la concentración intracelular de colesterol. La endocitosis de LDL extrae el contenido de lípidos rico en colesterol de la sangre y hace que sea absorbido por las células. Por eso, las alteraciones en este proceso generan una **hipercolesterolemia** (p. 300).

A. Función y destino de las HDL



C	Colesterol	LCAT	Lecitina colesterol aciltransferasa
CE	Éster de colesterol	CETP	Proteína transportadora de ésteres de colesterol
TG	Triacilglicerol		

B. Unión de LDL al receptor



Hemoglobina y transporte de gases

La función más importante de los eritrocitos es el transporte de oxígeno molecular (O_2) de los pulmones a los tejidos y de dióxido de carbono (CO_2) de los tejidos a los pulmones. Para ello los organismos superiores requieren **hemoglobina** (Hb), porque el O_2 tiene mala solubilidad en agua. La Hb también es responsable de gran parte de la capacidad de amortiguación de la sangre (p. 292).

A. Hemoglobina

La hemoglobina del adulto (**Hb A, 1**) es un *heterotetrámero* de cuatro moléculas de globina (dos cadenas α y dos cadenas β, cada una de 16 kDa, p. 56) que difieren en su secuencia pero están plegadas en forma similar. Aproximadamente el 80% de los residuos de aminoácidos forman *α-hélices*. Cada subunidad lleva un **grupo hemo** (p. 86) con un ion central de Fe^{2+}. Cuando se une el O_2 al hierro del hemo (**oxigenación**) *no* varía el grado de oxidación del hierro. Sólo ocasionalmente ocurre la formación de *metahemoglobina* (Met-Hb, Hb·Fe^{3+}), que no puede unir O_2. Por lo general sólo representa 1-2% de la Hb (p. 290).

Cuatro de los seis sitios de coordinación del hierro están ocupados por átomos de nitrógeno de los anillos pirrólicos, el quinto está ocupado por un residuo de histidina (la *histidina proximal*) y el sexto por oxígeno en la oxiHb o H_2O en la desoxiHb.

Debido a las *interacciones cooperativas* entre las subunidades (**B**), la afinidad de la Hb por el O_2 aumenta con la presión parcial de O_2 (pO_2), lo que produce una **curva** sigmoidea **de saturación** (**2**, véase también p. 80). La forma de la curva se ajusta a las presiones parciales de O_2 del cuerpo: Con la pO_2 arterial (80-100 mm Hg) la Hb está casi completamente saturada de O_2, mientras que en los tejidos periféricos (30-50 mm Hg) incluso pequeñas variaciones de la pO_2 pueden producir grandes cambios en el grado de saturación (arriba, a-c). Este efecto es potenciado por los *efectores alostéricos* de la Hb (**B**). De esta forma, una duplicación del CO_2 normal de 40 mm Hg, produce una duplicación de la liberación de O_2 (abajo, compárense las líneas a y b) debido al desplazamiento de la curva hacia la derecha. Este fenómeno es conocido hace mucho tiempo como *efecto Bohr*.

B. Regulación alostérica

Al igual que la ACTasa (p. 80) la Hb también puede adoptar dos estados (*conformaciones*), la forma T (del inglés *t*ense) y la forma R (del inglés *r*elaxed). La **forma T** (arriba) posee una *afinidad mucho menor por el* O_2 que la forma R (abajo). Cuando el O_2 se une a la forma T se produce un cambio en la conformación que debilita la unión entre las cadenas. Por eso, con el aumento de la pO_2 más y más moléculas pasan a la forma R, de mayor afinidad. Existen diferentes **efectores alostéricos** que influyen en el equilibrio entre la forma T y la forma R y así regulan el comportamiento de unión de la hemoglobina. Los efectores más importantes son el CO_2, el H^+ y el *2,3-difosfoglicerato* (DPG, p. 290).

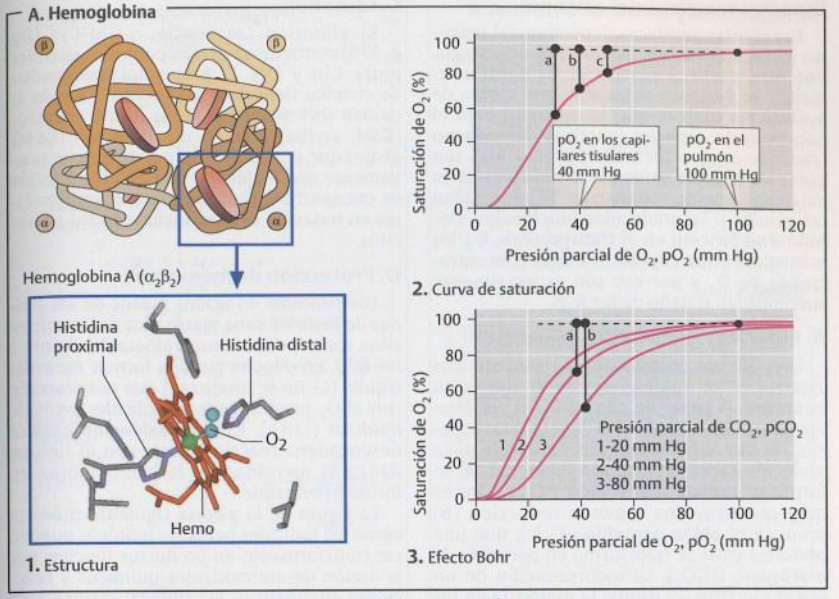
C. Transporte de gases en sangre

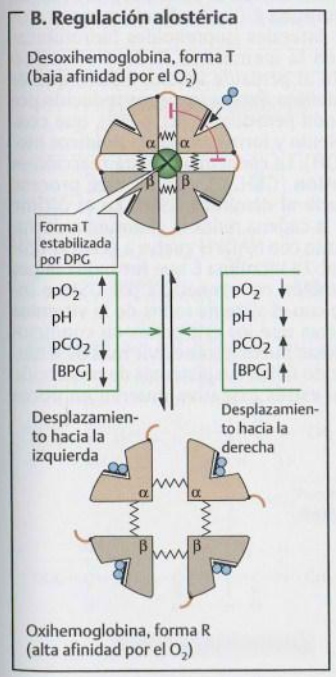
La Hb también participa en forma decisiva en el transporte del dióxido de carbono (CO_2) de los tejidos y el pulmón. Aproximadamente el 5% del CO_2 está unido covalentemente como *carbaminoHb* al *N*-terminal de la Hb (no se muestra). Más del 90% primero es transformado en la periferia en *bicarbonato* (HCO_3^-), que es más soluble (abajo). En el pulmón se vuelve a generar CO_2, que puede ser espirado.

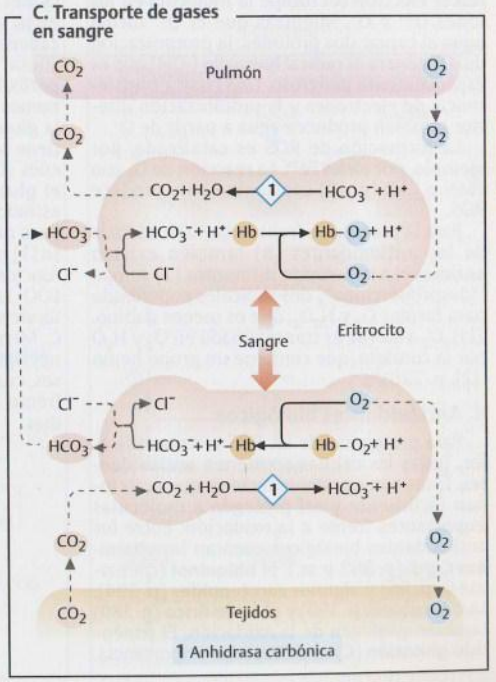
Ambos procesos están acoplados a la desoxigenación y oxigenación de la Hb. La *desoxiHb* es una base más fuerte que la oxiHb. Une protones adicionales (aproximadamente 0,7 H^+ por cada tetrámero) y así en los tejidos favorece la conversión de CO_2 en HCO_3^-, que a través de un mecanismo de antiporte a cambio de Cl^- es liberado al plasma y transportado por éste al pulmón. Allí las reacciones ocurren en sentido inverso: la desoxiHb es oxigenada y en este proceso libera protones, que desplazan el equilibrio de HCO_3^-/CO_2 y de esta forma impulsan la liberación de CO_2.

Los iones H^+ (es decir el pH) regulan la unión de O_2 a la Hb a través del mismo mecanismo. Una pCO_2 en los tejidos de alto metabolismo aumenta la concentración local de H^+ y reduce así la afinidad de la hemoglobina por el O_2 (efecto Bohr, véase arriba). Esto genera una mayor liberación de O_2 y un mejor abastecimiento de oxígeno.

La regulación del equilibrio entre el CO_2 y el HCO_3^- es relativamente lenta si no es catalizada. En la sangre y en otros órganos es acelerada por la enzima *anhidrasa carbónica* [1], que contiene cinc, y que se encuentra en altas concentraciones dentro de los eritrocitos.







Especies reactivas del oxígeno

Las células aeróbicas dependen del oxígeno molecular para la producción de energía. Por otra parte, a partir del O_2 constantemente se generan pequeñas cantidades de sustancias tóxicas que se agrupan bajo el concepto de **especies reactivas del oxígeno** (*reactive oxygen species*, ROS). Las ROS son potentes *agentes oxidantes* o *radicales libres* extremadamente reactivos (p. 12) que dañan las células y las moléculas funcionales. Debido a su función en el transporte de O_2, los eritrocitos están expuestos a altas concentraciones de O_2 y por eso son especialmente susceptibles al daño de las ROS.

A. Especies reactivas del oxígeno

La molécula de oxígeno (O_2) contiene dos electrones no apareados, por lo que es un *birradical*. A pesar de ello, el O_2 es relativamente estable debido al ordenamiento especial de sus electrones. Sin embargo, si la molécula capta un electrón adicional (**a**) se forma el **radical superóxido** ($\cdot O_2^-$), que es muy reactivo. Una segunda reducción (**b**) produce el **anión peróxido** ($\cdot O_2^{2-}$), que une protones y así se transforma en **peróxido de hidrógeno** (H_2O_2). La incorporación de un tercer electrón (**c**) rompe la molécula en los iones O^{2-} y O^-. Mientras que el O^{2-} forma **agua** al captar dos protones, la protonización del O^- genera el **radical hidroxilo** ($\cdot OH$) que es especialmente peligroso. Una cuarta transferencia de electrones y la protonización ulterior también producen agua a partir de O^-.

La formación de ROS es catalizada, por ejemplo, por iones Fe^{2+}. La reacción de O_2 con FMN o FAD (p. 12) constantemente produce ROS.

Para la protección frente a las ROS, además de los antioxidantes (**B**) también existen **enzimas**: La *superóxido dismutasa* [1] rompe ("desproporciona") dos radicales superóxido para formar O_2 y H_2O_2, que es menos dañino. El H_2O_2 a su vez es transformado en O_2 y H_2O por la *catalasa*, que contiene un grupo hemo ([2], p. 226).

B. Antioxidantes biológicos

Para protegerse de las ROS y otros radicales, todas las células contienen **antioxidantes**. Éstos son *agentes reductores* que reaccionan fácilmente y así protegen a moléculas importantes frente a la oxidación. Entre los antioxidantes biológicos cuentan las **vitaminas C** y **E** (p. 392 y ss.), el **ubiquinol** (coenzima Q, p. 86) y algunos **carotenoides** (p. 394). La **bilirrubina** (p. 190) y el **ácido úrico** (p. 180) también protegen de la oxidación. El tripéptido **glutatión** (**C**) es de especial importancia.

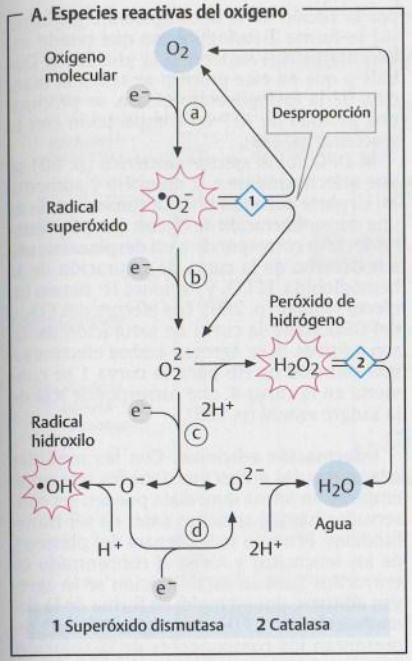
C. Glutatión

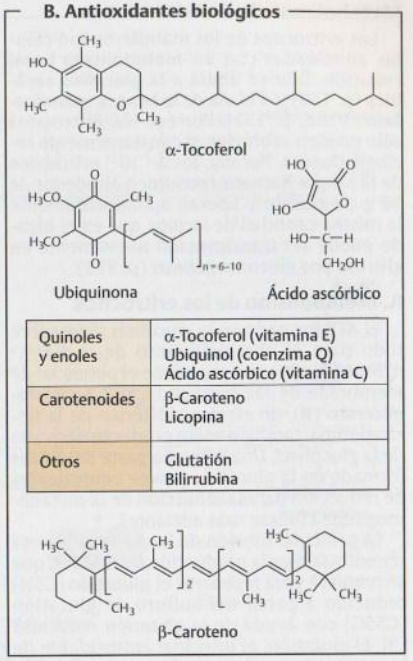
El glutatión (secuencia: γ-Glu-Cys-Gly, p. 175) contiene un enlace peptídico γ atípico entre Glu y Cys. El *grupo tiol* del residuo de cisteína tiene actividad redox. Cuando se oxidan dos moléculas de la forma reducida (**GSH**, arriba) forman un disulfuro (**GSSG**, abajo) que por reducción puede formar nuevamente dos moléculas de GSH. El glutatión se encuentra en concentraciones milimolares en todas las células, incluso en los eritrocitos.

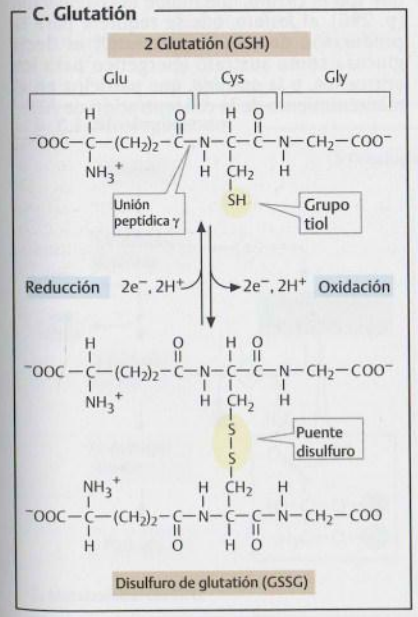
D. Protección de membrana

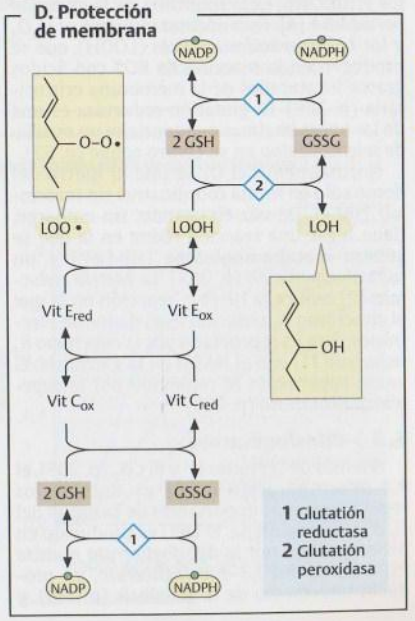
Los residuos de ácidos grasos de los lípidos de la membrana plasmática de los eritrocitos son especialmente vulnerables frente a las ROS. En ellos se pueden formar *radicales alquilo* (L·, no se muestran) que por reacción con el O_2 pueden generar *radicales peróxido lipídicos* (LOO·). Esta **peroxidación lipídica** desencadena reacciones que con el tiempo dañan la membrana y la hemoglobina en forma irreversible.

La figura de la página siguiente muestra cómo los radicales peróxido lipídicos pueden ser transformados en productos inocuos por la acción de antioxidantes químicos y reacciones enzimáticas. El principal antioxidante es la **vitamina E** (α-tocoferol) que por sus cadenas laterales isoprenoides hidrofóbicas "flota" en la membrana. Reduce el radical peróxido al *peróxido lipídico* LOOH, que es menos dañino. Éste, a su vez es reducido por la *glutatión peroxidasa* ([2], p. 52), que contiene selenio y forma alcoholes lipídicos inocuos (LOH). La coenzima de esta reacción es el **glutatión** (GSH, **C**), que en este proceso es oxidado al disulfuro GSSG. En el último paso de la cadena redox la *glutatión reductasa* [1] junto con NADPH vuelve a generar GSH funcional. La vitamina E que fue oxidada por LOO· también es regenerada por GSH, e interviene con el sistema redox de la **vitamina C**. Mientras que los eritrocitos en condiciones óptimas pueden sobrevivir más de 4 meses, cuando fallan sus sistemas de protección frente al estrés oxidativo mueren en pocos días.









Metabolismo de los eritrocitos

Los eritrocitos de los mamíferos son células anucleadas con un **metabolismo basal** reducido. Éste se limita a la **glucólisis aeróbica** (p. 130) y a la **vía de la hexosa monofosfato** (VHM, p. 132). Por eso los eritrocitos sólo pueden sobrevivir si constantemente reciben glucosa. Por día, los $3 \cdot 10^{13}$ eritrocitos de la sangre humana consumen alrededor de 36 g de *glucosa* y liberan aproximadamente la misma cantidad de *lactato*, que en el hígado puede ser transformado nuevamente en glucosa por gluconeogénesis (p. 378).

A. Metabolismo de los eritrocitos

El **ATP** formado en la glucólisis sirve sobre todo para el abastecimiento de la *Na^+/K^+ ATPasa* (p. 108), que mantiene el potencial de membrana de los eritrocitos. El **2,3-difosfoglicerato** (**B**), un efector alostérico de la hemoglobina, también es un producto derivado de la glucólisis. Una pequeña parte del **NADH** formado en la glucólisis provee equivalentes de reducción para la reducción de la metahemoglobina (véase más adelante).

La principal función de la vía de la hexosa monofosfato es la producción de **NADPH**, que se requiere para regenerar el **glutatión** (GSH) reducido a partir del sulfuro de glutatión (GSSG) con ayuda de la *glutatión reductasa* [3]. El glutatión, el principal antioxidante de los eritrocitos, es la coenzima de la *glutatión peroxidasa* [4]. Esta enzima remueve el H_2O_2 y los *hidroperóxidos lipídicos* (LOOH), que se producen en la reacción de ROS con ácidos grasos insaturados de la membrana eritrocitaria (p. 288). La glutatión reductasa es una de las pocas enzimas que contiene un *residuo de selenocisteína* en su centro activo (p. 52).

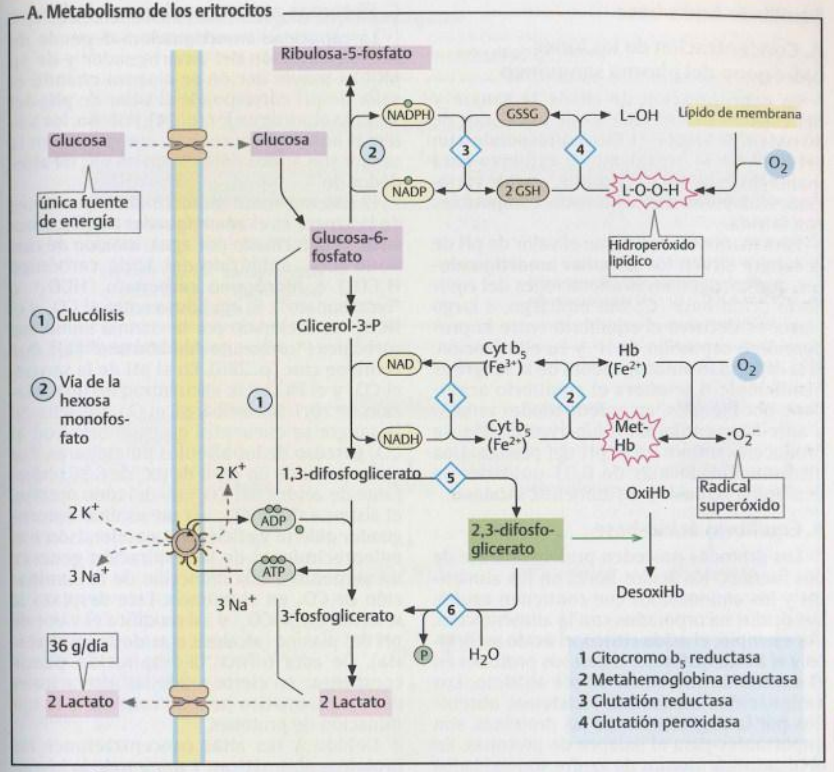
Normalmente el O_2 se une al hierro del hemo sólo en forma coordinativa sin reaccionar con él. De vez en cuando, sin embargo, tiene lugar una reacción redox en la que se genera **metahemoglobina** ($Hb{\cdot}Fe^{3+}$) y un *radical superóxido* (p. 288). La *MetHb reductasa* [2] reduce la $Hb{\cdot}Fe^{3+}$, reacción en la que el citocromo b_5 reducido es el dador de electrones. Éste es regenerado por la *citocromo b_5 reductasa* [1] con el NADH de la glucólisis. El anión superóxido es removido por la *superóxido dismutasa* (p. 288).

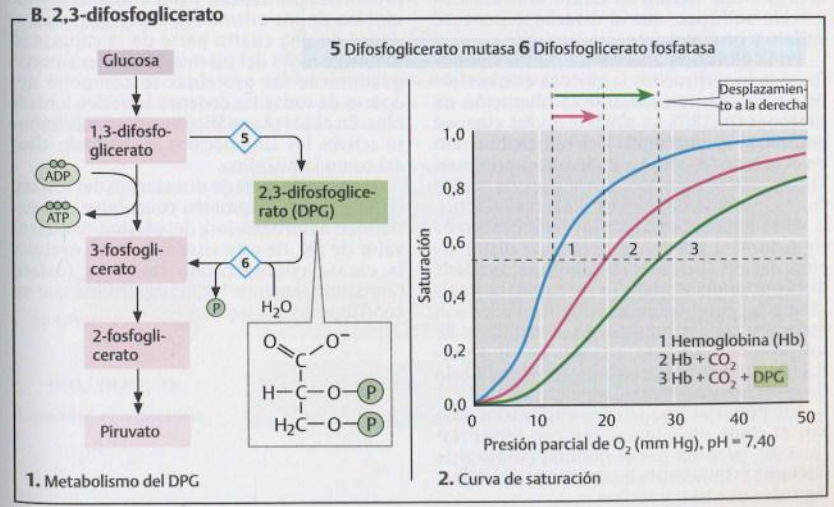
B. 2,3-difosfoglicerato

Además de los iones H^+ y el CO_2 (p. 286), el **2,3-difosfoglicerato (DPG)** es uno de los reguladores más importantes de la unión del O_2 a la hemoglobina. El DPG es producido en los eritrocitos por la *difosfoglicerato mutasa* [5] a partir del *1,3-difosfoglicerato*, un producto intermedio de la glucólisis (p. 130), y por la acción de la *difosfoglicerato fosfatasa* [6] se forma 2-fosfoglicerato que puede incorporarse nuevamente a la glucólisis. Debido a que en este proceso se saltea la reacción de la fosfoglicerato cinasa, se produce una pérdida de ATP en comparación con la glucólisis (p. 130).

El DPG como *efector alostérico* (p. 80) se une selectivamente a la *desoxiHb* y aumenta así su parte del equilibrio. La consecuencia es una *mayor liberación de O_2* con una pO_2 constante. Esto corresponde a un **desplazamiento a la derecha** de la curva de saturación de la hemoglobina. El CO_2 y los iones H^+ tienen un efecto similar (p. 286). Los efectos del CO_2 y del DPG sobre la curva de saturación de O_2 son *aditivos*. Si se agregan ambos efectores a una solución de Hb pura, la curva 1 se convierte en la curva 4, que corresponde a la de la sangre entera (p. 286).

Información adicional. Con las medidas adecuadas, los eritrocitos donados que no se emplean en forma inmediata pueden ser conservados hasta 6 semanas antes de ser transfundidos. Primero se los separa del plasma y de los leucocitos y luego al concentrado de eritrocitos para su estabilización se le agregan aditivos, por ejemplo, en forma de la llamada *solución CPDA*. Las siglas "CPDA" representan los componentes de la solución, que son el *citrato*, que inhibe la coagulación (p. 296), el *fosfato*, que se requiere para la producción de ATP, la *"dextrosa"*, es decir glucosa como sustrato energético para los eritrocitos, y la *adenina*, que participa en el mantenimiento de la concentración de ATP.





Equilibrio ácido-base

A. Concentración de los iones hidrógeno del plasma sanguíneo

La concentración de H^+ de la sangre y del espacio extracelular es de alrededor de 40 nM ($4 \cdot 10^{-8}$ mol·L^{-1}). Esto corresponde a un **pH** de **7,40**. El organismo se esfuerza para mantener este valor constante, ya que variaciones mayores del pH no son compatibles con la vida.

Para mantener constante el valor de pH de la sangre sirven los **sistemas amortiguadores**, que corrigen leves alteraciones del *equilibrio ácido-base* (**C**). Sin embargo, a largo plazo, es decisivo el equilibrio entre la producción o captación de H^+ y su eliminación. Si la capacidad amortiguadora de la sangre es insuficiente o se altera el equilibrio ácido-base, por ejemplo, en enfermedades renales o ante *hipoventilación* o *hiperventilación*, se producen cambios en el pH del plasma. Una disminución de más de 0,03 unidades se denomina **acidosis** y un aumento, **alcalosis**.

B. Equilibrio ácido-base

Los protones proceden principalmente de dos fuentes: los ácidos libres en los alimentos y los aminoácidos que contienen azufre. Los *ácidos* incorporados con la alimentación, por ejemplo, el **ácido cítrico**, el **ácido ascórbico** y el **ácido fosfórico**, ceden sus protones en el contenido intestinal de pH alcalino. Los aminoácidos **metionina** y **cisteína**, obtenidos por la degradación de las proteínas, son importantes para el balance de protones. En el hígado sus átomos de azufre son oxidados a ácido sulfúrico, que al disociarse produce sulfato y protones.

En la glucólisis anaeróbica de los músculos y de los eritrocitos la glucosa es transformada en **lactato** mediante la liberación de protones (p. 130). La síntesis de los **cuerpos cetónicos** acetoacetato y 3-hidroxibutirato en el hígado (p. 318) también libera protones. Si se producen grandes cantidades de ácidos (p. ej., por *ayuno* o en la *diabetes mellitus*, p. 430), éstos sobrecargan los sistemas amortiguadores y pueden generar una disminución del pH (**acidosis metabólicas**; *acidosis láctica* o *cetoacidosis*). Sin embargo, normalmente las cantidades de ácido formadas son escasas y apenas influyen en el equilibrio de los protones. Además, a través de su degradación oxidativa, los efectos en el equilibrio de los protones son anulados.

Los protones pueden ser eliminados sólo por el **riñón** en intercambio con iones Na^+ (p. 336), pero no por el pulmón (véase más adelante). En la orina los iones H^+ son amortiguados por NH_3 y fosfato.

C. Sistemas amortiguadores del plasma

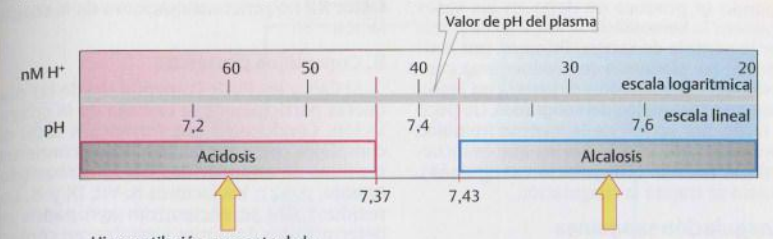
La **capacidad amortiguadora** depende de la concentración del amortiguador y de su pK_a. La mayor acción se alcanza cuando el valor de pH corresponde al valor de pK_a del sistema amortiguador (p. 14). Por eso, los sistemas amortiguadores más apropiados en la sangre son ácidos débiles con un pK_a de alrededor de 7.

El sistema amortiguador más importantes de la sangre es el **amortiguador CO_2/bicarbonato**. Está formado por agua, **dióxido de carbono** (CO_2, anhídrido del ácido carbónico H_2CO_3) e **hidrógeno carbonato** (HCO_3^- o "bicarbonato"). El equilibrio entre el CO_2 y el HCO_3^- es acelerado por la enzima *anhidrasa carbónica* ("*carbonato deshidratasa*" [1]), que contiene cinc (p. 286). En el pH de la sangre, el CO_2 y el HCO_3^- se encuentran en una relación de 20/1. Sin embargo, el CO_2 disuelto en la sangre se encuentra en equilibrio con el CO_2 gaseoso de los alvéolos pulmonares. Por eso, a pesar de un valor de pK_a de 6,36 (constante de acidez del CO_2) no del todo óptimo, el sistema CO_2/HCO_3^- es un *sistema amortiguador abierto* y eficiente. La aceleración o el enlentecimiento de la respiración generan un aumento o una reducción de la eliminación de CO_2 en el pulmón. Esto desplaza la relación CO_2/HCO_3^- y así modifica el valor de pH del plasma (**alcalosis** o **acidosis respiratoria**). De esta forma, la respiración puede compensar en cierto grado las alteraciones del pH plasmático pero *no* conduce a la eliminación de protones.

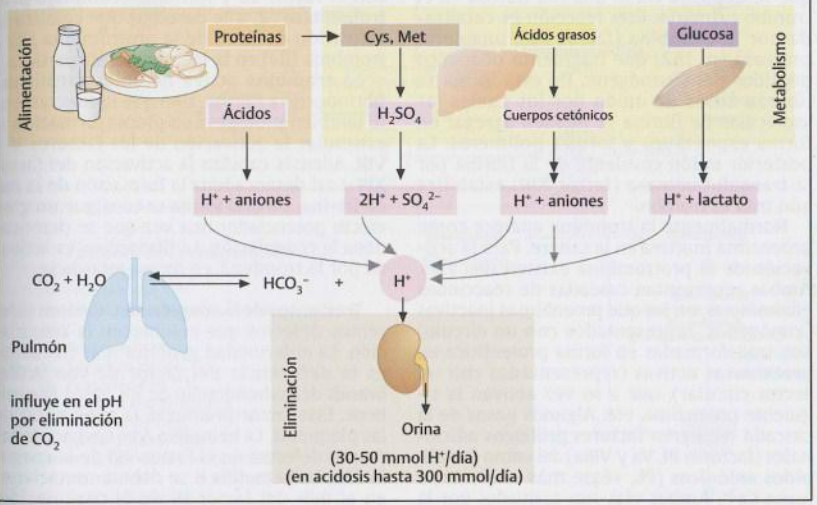
Debido a sus altas concentraciones las **proteínas plasmáticas,** y sobre todo la **hemoglobina** de los eritrocitos, representan alrededor de una cuarta parte de la capacidad amortiguadora del plasma. La acción amortiguadora de las proteínas se compone del aporte de todas las cadenas laterales ionizables. En el pH plasmático son particularmente activos los aminoácidos ácidos (Asp, Glu) así como la histidina.

El segundo nivel de disociación del **fosfato** ($H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$) también contribuye a la capacidad amortiguadora del plasma. Si bien el valor de pK_a de este sistema es casi óptimo, la escasa concentración total del fosfato (aproximadamente 1 mM) determina que su contribución sea baja.

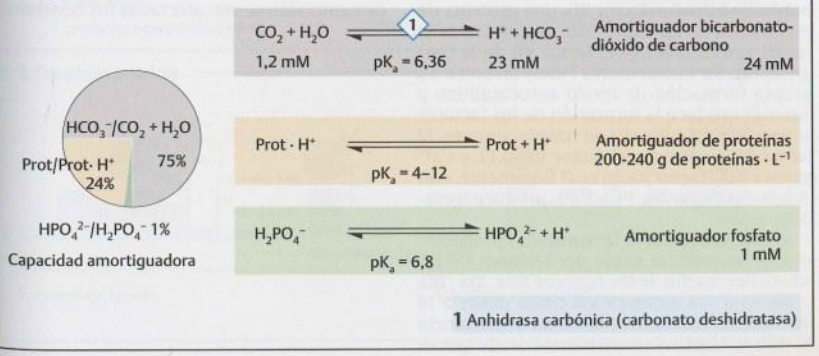
A. Concentración de los iones hidrógeno del plasma sanguíneo



B. Equilibrio ácido-base



C. Sistemas amortiguadores del plasma



Coagulación sanguínea

Cuando se produce un daño en los vasos sanguíneos la **hemostasia** se encarga de minimizar la pérdida de sangre. Primero, por activación de las plaquetas se produce una contracción del vaso dañado y se genera un tapón plaquetario (**detención del sangrado**). Un poco más tarde, por acción de la enzima *trombina* se forma un polímero de fibrina que es incorporado al trombo (**coagulación sanguínea**). Aquí sólo se tratará la coagulación.

A. Coagulación sanguínea

La reacción más importante de la coagulación sanguínea es la conversión enzimática de la proteína plasmática soluble **fibrinógeno** (factor **I**) en un polímero de **fibrina**, que se deposita como una red fibrosa en el trombo primario. Esta reacción es catalizada por la **trombina** (factor **IIa**), una serín proteasa (p. 162) que fragmenta pequeños péptidos del fibrinógeno. De esta forma se liberan sitios de unión por los cuales las moléculas de fibrina se pueden agregar en forma espontánea y formar polímeros. La posterior unión covalente de la fibrina por la **transglutaminasa** (factor **XIII**) estabiliza aún más el trombo.

Normalmente la trombina aparece como proenzima inactiva en la sangre. Para la activación de la protrombina existen dos vías. Ambas representan cascadas de reacciones enzimáticas, en las que proenzimas inactivas (zimógenos, representados con un círculo) son transformadas en forma proteolítica en **proteinasas** activas (representadas con un sector circular), que a su vez activan la siguiente proenzima, etc. Algunos pasos de la cascada requieren **factores proteicos** adicionales (factores **III**, **Va** y **VIIIa**) así como **fosfolípidos aniónicos** (PL, véase más adelante) e **iones Ca^{2+}**. Ambas vías son activadas por la lesión de la pared vascular.

En la **vía exógena** (a la derecha) la **tromboplastina tisular** (factor **III**), una proteína de membrana de las capas más profundas de la pared vascular, activa el factor **VII** de la coagulación. Su forma activa (**VIIa**) favorece su propia formación de modo autocatalítico y además produce la formación de los factores activos **IXa** y **Xa** a partir de sus precursores. El factor **IXa**, junto con el factor **VIIIa**, PL y Ca^{2+} genera más factor **Xa**, el cual finalmente, con ayuda del factor **Va**, PL y Ca^{2+}, produce trombina activa.

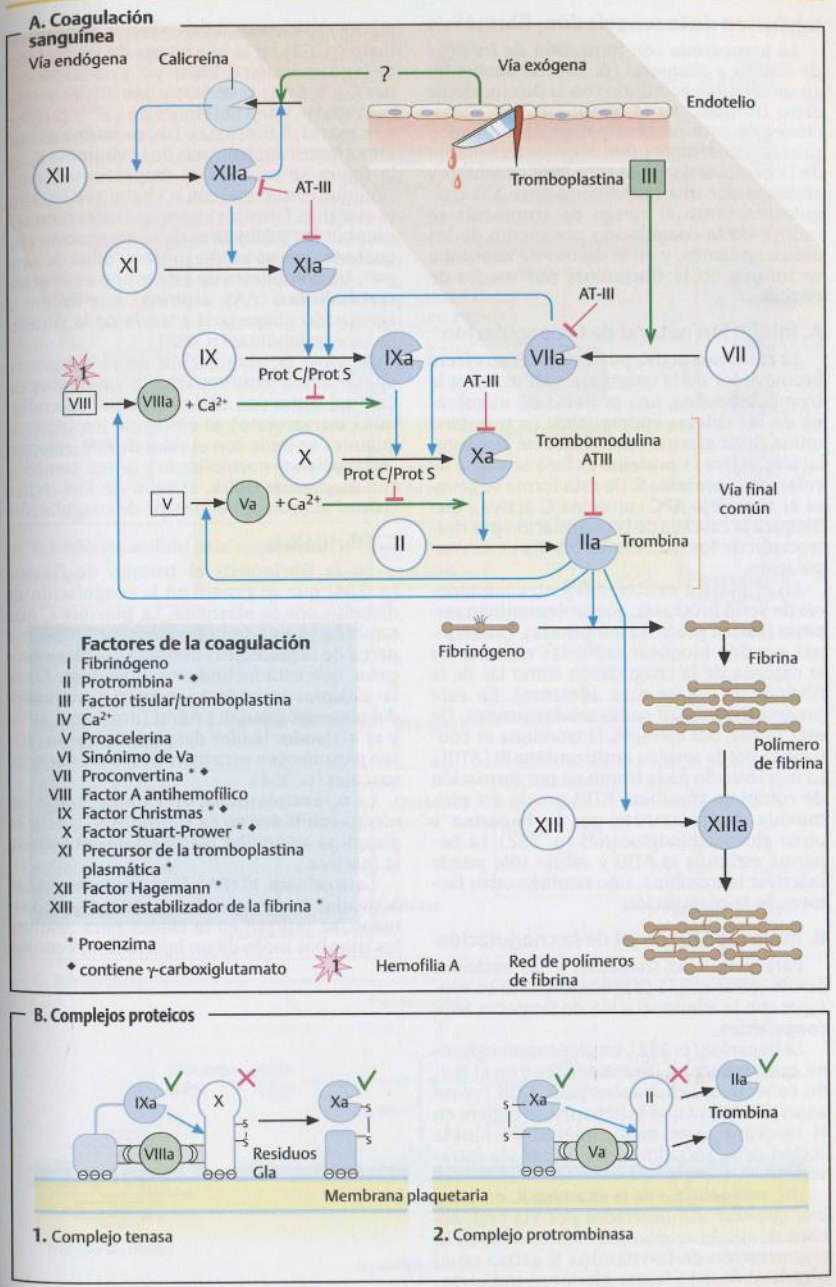
La **vía endógena** (a la izquierda) probablemente también se inicie por lesiones de los vasos. Por medio de los factores **XIIa**, **XIa** , **IXa** y **Xa**, esta vía conduce en cinco pasos a la activación de la protrombina. Su importancia *in vivo* es objeto de controversia desde que se descubrió que una deficiencia genética del factor XII no genera alteraciones de la coagulación.

B. Complejos proteicos

El Ca^{2+} y los PL de la membrana de las plaquetas participan de la cascada de la coagulación. Conducen a una formación local de complejos con estas proteínas que contienen residuos de aminoácidos Gla (*γ-carboxilglutamato*, p. 52): los factores II, VII, IX y X. Los residuos Gla se encuentran agrupados en determinados dominios y establecen contacto con los PL de la membrana a través del Ca^{2+}. A partir de los factores IXa y VIIIa se forma un **complejo tenasa** (**1**, a la izquierda) y así se activa el factor de X a Xa. Éste se une con el factor Va y forma un **complejo protrombinasa** (**2**, a la derecha) que cataliza la activación decisiva de la protrombina (II) a trombina (IIa) en la membrana plaquetaria.

La **trombina** activa no sólo transforma fibrinógeno a fibrina, sino que indirectamente también promueve su propia formación al estimular la activación de los factores **V** y **VIII**. Además cataliza la activación del factor **XIII** y así desencadena la formación de la red de fibrina. De esta forma se consigue un gran efecto potenciador una vez que se desencadena la coagulación. La fibrinólisis es activada por la trombina, en forma retardada.

Trastornos de la coagulación. Existen diferentes defectos que enlentecen la coagulación. La enfermedad genética más frecuente es la deficiencia del factor de **von Willebrandt** del subendotelio de los vasos sanguíneos. Este factor promueve la adherencia de las plaquetas. La **hemofilia A** es desencadenada por defectos en el factor **VIII** de la coagulación. La **hemofilia B** se debe a mutaciones en el gen del factor **IX** de la coagulación. Dado que ambas hemofilias *se heredan en forma recesiva ligada al cromosoma X*, prácticamente sólo se ven afectados los hombres.



Inhibición de la coagulación, fibrinólisis

La **hemostasia** con formación de *trombos* de fibrina y plaquetas (p. 294) se encuentra en un sensible equilibrio con la disolución de estos trombos por la **fibrinólisis**. Las alteraciones de este proceso por un lado pueden causar *hemorragias* por el enlentecimiento de la hemostasia, y por otro lado *trombosis* y *embolias* por una mayor tendencia a la coagulación. Ante el riesgo de trombosis se influye en la **coagulación** por medio de los anticoagulantes, y en el *infarto de miocardio* se influye en la **fibrinólisis** por medio de enzimas.

A. Inhibición natural de la coagulación

La **trombina** activa puede perder su efecto promovedor de la coagulación al unirse a la **trombomodulina**, una proteína de membrana de las células endoteliales. La trombina unida tiene efectos inhibidores de la coagulación: activa la **proteína C.** Ésta se une a su cofactor, la **proteína S**. De esta forma se genera el **complejo APC** (proteína C activa), que bloquea la cascada de la coagulación por destrucción de los factores Va y VIIIa de la coagulación.

En el plasma existen diferentes inhibidores de serín proteasas, que se denominan **serpinas** (**ser**ina **p**roteasa **in**hibitoria). Las serpinas pueden bloquear tanto las enzimas de la cascada de la coagulación como las de la fibrinólisis (véase más adelante). En este proceso funcionan como *seudosustratos*. De esta forma, por ejemplo, la trombina es controlada por la serpina **antitrombina III** (ATIII). La inactivación de la trombina por formación de complejo trombina-ATIII puede ser promovida decisivamente por la **heparina** y otros glucosaminoglucanos (p. 352). La heparina estimula la ATIII y así no sólo puede inactivar la trombina, sino también otros factores de la coagulación.

B. Inhibición artificial de la coagulación

Para evitar las *trombosis* y las *embolias* puede retrasarse la coagulación. Esto se consigue con la administración de fármacos **anticoagulantes**.

La **heparina** (p. 352), un *glucosaminoglucano*, que aparece en los mastocitos y en el tejido conectivo, activa la serpina ATIII (véase antes). Debido a que la heparina se digiere en el intestino, este medicamento de rápida acción debe ser administrado por vía intravenosa.

Los **antagonistas de la vitamina K**, en cambio, que son administrados por vía oral, actúan de modo mucho más lento. Inhiben la regeneración de la vitamina K activa en el hígado y de esta forma bloquean indirectamente la **γ-carboxilación** de residuos de glutamato (p. 62) en la biosíntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX y X y de las proteínas C y S. Estas proteínas plasmáticas entonces ya no pueden unir iones de Ca^{2+} y pierden su capacidad funcional. Los **cumarínicos** son importantes antagonistas de la vitamina K. En la figura se muestra el fenprocumon cuya similitud estructural con la vitamina K (p. 393) es evidente. Entre los anticoagulantes también cuentan los **inhibidores de la agregación plaquetaria**, que se emplean para "*diluir la sangre*". Un compuesto de este grupo es el **ácido acetilsalicílico** (AAS, aspirina), que inhibe la agregación plaquetaria a través de la síntesis de prostaglandinas (p. 438).

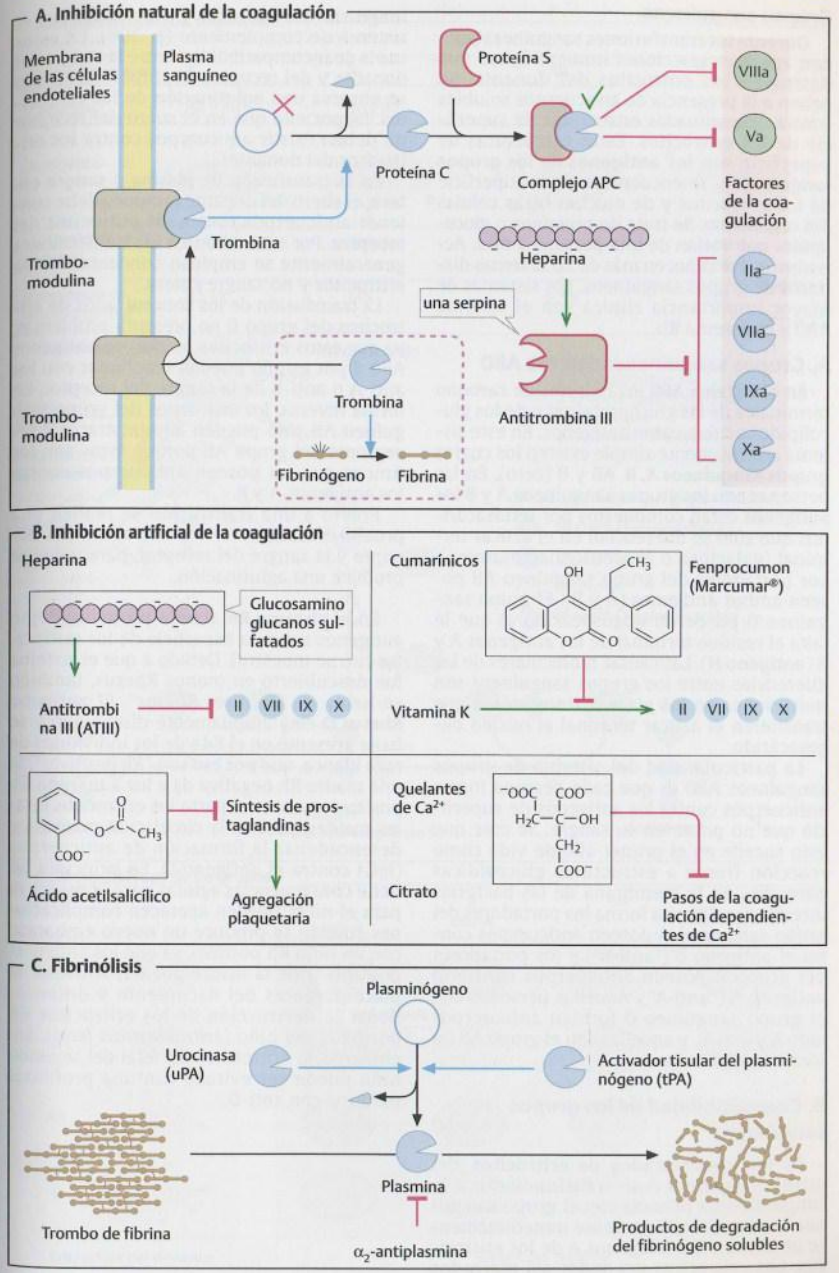
In vitro la coagulación de la sangre se puede evitar con heparina o **quelantes de Ca^{2+}** así como con **citrato** o **EDTA** (etilendiamina tetraacetato). El efecto de los anticoagulantes se mide con el **valor de RIN** (*relación internacional normalizada*), antes también con el **valor de Quick**. El valor de RIN indica cuánto se prolonga el tiempo de coagulación.

C. Fibrinólisis

En la fibrinólisis el trombo de fibrina (p. 294) que se generó en la coagulación es disuelto por la **plasmina**. La plasmina, que también es una *serín proteasa*, se produce a partir de la proteólisis limitada del **plasminógeno**, que está incluido en el trombo. Entre las enzimas activadoras cuentan el **activador del plasminógeno** del riñón (*urocinasa*, uPA) y el **activador tisular del plasminógeno** (*tissue plasminogen activator*, tPA) del endotelio vascular (p. 354).

La **α_2-antiplasmina**, en cambio, tiene un efecto inhibidor en la fibrinólisis. Une a la plasmina activa del plasma y de este modo la inactiva.

La **urocinasa**, el **tPA** y la **estreptocinasa**, un activador bacteriano del plasminógeno humano, se utilizan en la clínica para disolver los trombos luego de un *infarto de miocardio*.



Grupos sanguíneos

Durante las transfusiones sanguíneas pueden aparecer reacciones inmunológicas que destruyen los eritrocitos del donante. Se deben a la presencia de anticuerpos solubles contra determinadas estructuras de superficie de los eritrocitos. Estas estructuras de superficie son los **antígenos de los grupos sanguíneos** y se encuentran en la superficie de los eritrocitos y de muchas otras células del organismo. Se trata de *proteínas* o *glucolípidos* que varían de una persona a otra. Actualmente se conocen más de 20 sistemas distintos de grupos sanguíneos. Los sistemas de mayor importancia clínica son el sistema AB0 y el sistema Rh.

A. Grupos sanguíneos: sistema AB0

En el **sistema AB0** los hidratos de carbono terminales de las glucoproteínas o de los glucolípidos actúan como antígenos. En este sistema relativamente simple existen los cuatro **grupos sanguíneos A, B, AB** y **0** (cero). En las personas con los grupos sanguíneos A y B los antígenos están compuestos por tetrasacáridos que sólo se diferencian en el azúcar terminal (galactosa o *N*-acetil-galactosamina). Los portadores del grupo sanguíneo AB poseen ambos antígenos (A y B). El grupo sanguíneo 0 posee un oligosacárido al que le falta el residuo terminal de los antígenos A y B (**antígeno H**). Las causas moleculares de las diferencias entre los grupos sanguíneos son mutaciones en las *glucosil transferasas* que transfieren el azúcar terminal al núcleo oligosacárido.

La particularidad del sistema de grupos sanguíneos AB0 es que cada persona forma anticuerpos contra los antígenos de superficie que no posee en su sangre. Se cree que esto sucede en el primer año de vida como reacción frente a estructuras glucosídicas parecidas en la membrana de las bacterias intestinales. De esta forma los portadores del grupo sanguíneo A poseen anticuerpos contra el antígeno B (**"anti-B"**) y los portadores del grupo B poseen anticuerpos contra el antígeno A (**"anti-A"**). Aquellas personas con el grupo sanguíneo 0 forman anticuerpos anti-A y anti-B, y aquellas con el grupo AB no forman anticuerpos.

B. Compatibilidad de los grupos sanguíneos

Si los **concentrados de eritrocitos** del grupo sanguíneo A se transfundieran a la sangre de una persona con el grupo sanguíneo B, el anti-A allí presente inmediatamente se uniría a los antígenos A de los eritrocitos. Los eritrocitos del dador así marcados luego son reconocidos y destruidos por el sistema de complemento (p. 308). En estos casos de incompatibilidad entre la sangre del donante y del receptor en el tubo de ensayo se observa una **aglutinación** de los eritrocitos. Es por ello que en el suero del receptor no deben existir anticuerpos contra los eritrocitos del donante.

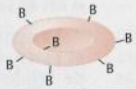
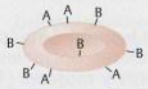
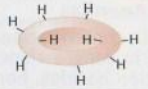
En la transfusión de **plasma** o **sangre entera**, el suero del donante tampoco debe contener anticuerpos contra los eritrocitos del receptor. Por esta razón en las transfusiones generalmente se emplean concentrados de eritrocitos y no sangre entera.

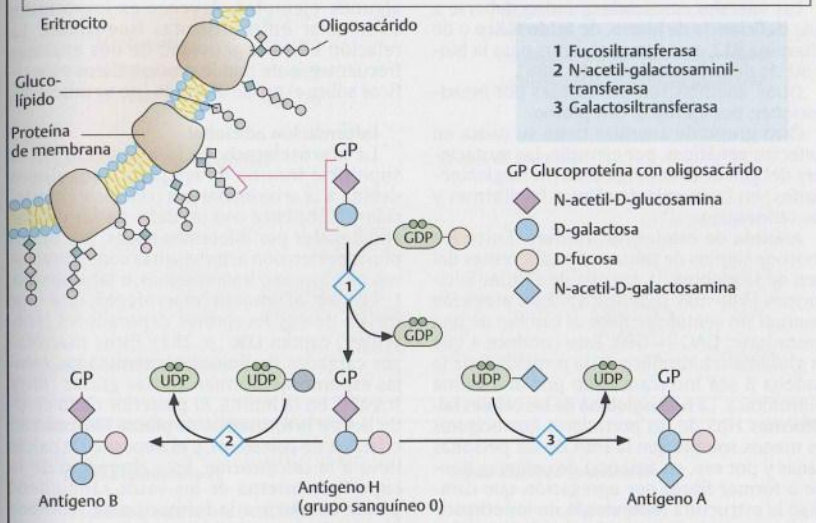
La transfusión de los concentrados de eritrocitos del grupo 0 no presenta problemas, ya que estos eritrocitos no poseen antígenos AB0 y por eso no pueden reaccionar con los anti-A o anti-B de la sangre del receptor. En forma inversa, los eritrocitos del grupo sanguíneo AB sólo pueden administrarse a receptores del grupo AB porque éstos son los únicos que no poseen anticuerpos contra los antígenos A y B.

Previo a una transfusión se realiza una **prueba cruzada** entre los eritrocitos del donante y la sangre del receptor, para ver si se produce una aglutinación.

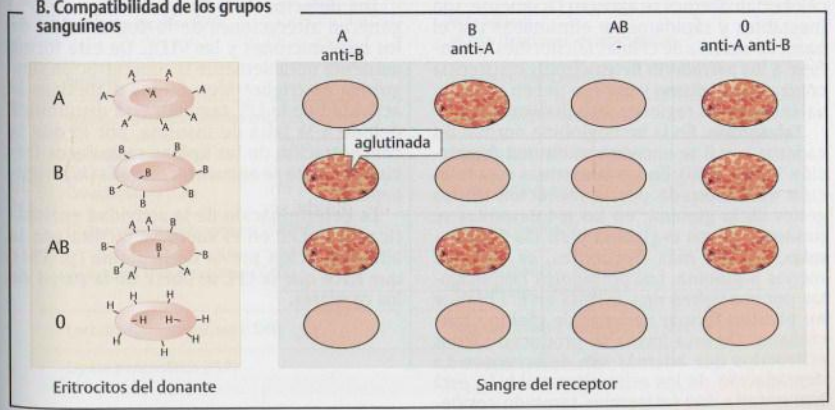
En el **sistema Rh** actúan proteínas como antígenos sobre la superficie de los eritrocitos (no se muestra). Debido a que el sistema fue descubierto en monos Rhesus, también se habla de "*factores Rhesus*". El antígeno **Rhesus D** está ampliamente distribuido y se halla presente en el 84% de los individuos de raza blanca, que por eso son "*Rh positivos*". Si una madre Rh negativa da a luz a un niño Rh positivo, durante el parto los eritrocitos fetales pueden pasar a la circulación materna y desencadenar la formación de anticuerpos (IgG) contra el antígeno D. En principio no tiene consecuencias agudas para la madre ni para el niño. Pueden aparecen complicaciones cuando se produce un nuevo embarazo con un niño Rh positivo, ya que los anticuerpos anti-D de la madre pueden atravesar la placenta antes del nacimiento y desencadenar la destrucción de los eritrocitos Rh positivos del niño (*eritroblastosis fetal*). Sin embargo, la eritroblastosis fetal del segundo niño puede ser evitada con una profilaxis materna con anti-D.

A. Grupos sanguíneos: sistema AB0

Grupo sanguíneo	A	B	AB	0
Genotipo	AA y A0	BB y B0	AB	00
Antígenos				
Anticuerpos en la sangre	Anti-B	Anti-A	—	Anti-A Anti-B
Frecuencia en Europa central	42,5%	14%	6,5%	37%



B. Compatibilidad de los grupos sanguíneos



Patobioquímica

De las numerosas enfermedades que afectan el sistema sanguíneo, a continuación sólo se tratarán las anemias, la aterosclerosis y los defectos de la lipoproteinlipasa.

A. Anemias

La concentración de **hemoglobina** (p. 286) en la sangre tiene valores normales para recién nacidos, hombres y mujeres (**1**). Las concentraciones por debajo de estos valores se denominan **anemias**. Puede tener distintas causas (**2**) y por eso se clasifica por ejemplo, según la forma y el tamaño de los eritrocitos y según la concentración de hemoglobina.

Las *anemias carenciales* pueden deberse a una **deficiencia de hierro**, de **ácido fólico** o de **vitamina B12**, que son necesarios para la biosíntesis de la hemoglobina (p. 188).

Otras anemias son producidas por *intoxicaciones*, por ejemplo, con **plomo**.

Otro grupo de anemias tiene su causa en defectos genéticos, por ejemplo, las mutaciones del gen de la hemoglobina (*hemoglobinopatías*) en la anemia de células falciformes y las talasemias.

Anemia de células falciformes. Entre los muchos cientos de mutaciones diferentes del gen de la globina, la anemia de células falciformes es la más significativa. Esta *mutación puntual* sin sentido se debe al cambio de una única base: GAG → GTG. Esto conduce a que el glutamato hidrofílico de la posición 6 de la cadena β sea intercambiado por una valina hidrofóbica. La **hemoglobina de las células falciformes** HbS de los *portadores homocigotas* es menos soluble que la HbA de las personas sanas y por eso, en ausencia de oxígeno, tiende a formar fibras por agregación que cambian la estructura redondeada de los eritrocitos que pasan a tener forma de hoz. Las células falciformes se agregan fácilmente, son inestables y rápidamente eliminadas por el bazo. La anemia de células falciformes le confiere a los *portadores heterocigotos* resistencia contra el **paludismo** y por eso tienen alta prevalencia en las regiones de paludismo.

Talasemias. En la hemoglobina normal las cadenas α y β se encuentran en una proporción 1:1 (p. 286). En las talasemias esta relación está alterada por la mutación de los genes de la globina: en las **α-talasemias** se produce menos α-globina y en las **β-talasemias**, mucho más frecuentes, se produce menos β-globina. Los portadores homocigotas por eso sufren una anemia severa porque no pueden formar cadenas de globina funcionales. De esta forma se producen menos eritrocitos que además son defectuosos. La degradación de los eritrocitos también está aumentada. Las talasemias también confieren resistencia contra el **paludismo** y por eso tienen alta prevalencia en la región del Mediterráneo.

B. Enzimas marcadoras en el plasma o en el suero

La aparición de enzimas intracelulares en el plasma sanguíneo indica que existe daño de tejidos con alteración de la permeabilidad de la membrana plasmática o necrosis. El **análisis de las enzimas** del plasma o del suero por eso puede brindar información sobre las enfermedades de los tejidos (p. 94). El cuadro de la página siguiente nombra algunos ejemplos. A veces es importante diferenciar entre distintas **isoenzimas**. La relación entre la actividad de dos enzimas frecuentemente puede proveer datos específicos sobre el tejido afectado (no se muestra).

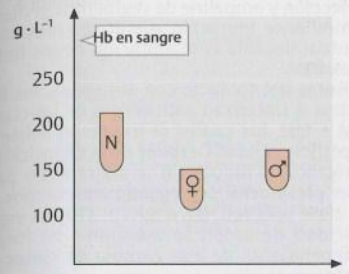
Información adicional

La **aterosclerosis** es la alteración de la superficie interna de los vasos sanguíneos debida a la **arteriosclerosis** (*calcificación vascular*). Comienza con un daño de las células endoteliales por diferentes noxas, por ejemplo, hipertensión arterial, altas concentraciones de glucosa o lipoproteínas, o tabaquismo. Luego se acumulan macrófagos que por medio de sus receptores depuradores (*scavenger*) captan **LDL** (p. 282). Estos macrófagos cargados de lípidos (denominados **células espumosas**) forman estrías grasas (*fatty streaks*) en la íntima. El posterior daño celular lleva a la formación de **placas** fibrosas con cristales de colesterol, y el depósito de calcio lleva a la *calcificación*. Esta alteración de la superficie interna de los vasos sanguíneos puede conducir a la formación de **trombos** que producen **embolismos** e **infartos**.

Los **defectos de la lipoproteinlipasa** (LPL) generan alteraciones de la degradación de los quilomicrones y las VLDL. De esta forma aumenta notablemente la *concentración* sanguínea de *triglicéridos*. En los diabéticos la actividad de la LPL también está disminuida debido a la falta de insulina, por lo que la concentración de los lípidos sanguíneos frecuentemente se encuentra elevada (*hiperlipidemia*).

La determinación de la actividad enzimática de la LPL en el suero se facilita por la administración previa de **heparina** (p. 354), que hace que la LPL se libere de la pared de los capilares.

A. Causas de anemia

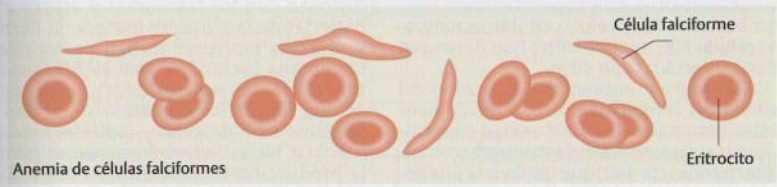


1. Concentración de hemoglobina en personas sanas

2. Causas de anemia

Disminución de la producción de eritrocitos
- Alimentación deficiente: carencia de hierro, ácido fólico o vitamina B_{12}
- Defectos genéticos: anemia de células falciformes, talasemias

Aumento del consumo y la degradación de eritrocitos
- Hemorragias
- Defectos genéticos: glucosa-6-P-deshidrogenasa, piruvato cinasa, esferocitosis
- Intoxicaciones: plomo, medicamentos
- Enfermedades infecciosas: paludismo



Anemia de células falciformes

B. Enzimas marcadoras en el plasma o en el suero

Enzima (abreviatura)	Tejido afectado (patología)
Aspartato transaminasa (AST, GOT)	Hígado (cirrosis, hígado graso) Corazón (infarto)
Fosfatasa alcalina (FA)	Vías biliares Hueso (fracturas, osteomalacia)
Amilasa	Páncreas (pancreatitis)
Alanina aminotransferasa (ALT, GPT)	Hígado (hepatitis, cirrosis)
Colinesterasa (CHE)	Hígado (hepatitis, cirrosis)
Creatincinasa (CK)	Corazón (infarto)
Glutamato deshidrogenasa (GLDH)	Hígado (necrosis)
γ-Glutamil transpeptidasa (GGT)	Hígado (tóxicos, hepatitis) Vías biliares (colestasis)
Lactato deshidrogenasa (LDH)	Hígado (shock), músculo, corazón (infarto)
Lipasa pancreática (PLP)	Páncreas (pancreatitis)

Sistema inmunitario

Inmunidad significa la capacidad del organismo para reconocer y eliminar sustancias extrañas que ingresen en él, como microorganismos, y tejidos propios o ajenos alterados. Se distinguen dos tipos de inmunidad, *inmunidad congénita* e *inmunidad adquirida*.

A. Respuesta inmunitaria

El **sistema inmunitario congénito** (o inespecífico), es responsable de la respuesta inmunitaria temprana contra los patógenos (reacción en el término de unas horas). Este sistema reconoce estructuras que son típicas de los **microorganismos** y diferencia estos elementos extraños al cuerpo de las estructuras propias. Tiene la capacidad de eliminar rápidamente al patógeno ingresado en el organismo.

La primera barrera contra el ingreso de microorganismos es el **epitelio**. En él se hallan **macrófagos**, que *fagocitan* microorganismos como células extrañas al propio cuerpo, y liberan interleucinas (p. 440). En la sangre hay **granulocitos**, con capacidad para destruir bacterias (**B**) y **células citolíticas naturales** (**células NK**, *natural killer*) que destruyen células infectadas con virus.

En la sangre se encuentran los factores del **sistema del complemento** (p. 308), componentes humorales de la inmunidad congénita que tras su activación destruyen bacterias, e **interferones** (p. 440) que inhiben la proliferación intracelular de los virus.

El **sistema inmunitario adquirido** o adaptativo (a la derecha) reacciona lentamente contra los cuerpos extraños ingresados al organismo (la reacción lleva días; ver las páginas siguientes). Está dirigido contra los **antígenos**, a los cuales reconoce y después se une con gran especificidad (*respuesta primaria*). El sistema posee memoria y reacciona ante un segundo contacto con el mismo antígeno en forma más rápida y más intensa (*respuesta secundaria*). La inmunidad congénita es mediada por los linfocitos. Los **linfocitos B** (células B) producen **anticuerpos** (p. 310) dirigidos contra los antígenos. Los **linfocitos T** (células T) pueden reconocer específicamente las células propias del cuerpo infectadas con virus, bacterias o protozoos y matarlas con ayuda de los **receptores de linfocitos T** (p. 306).

Los anticuerpos reconocen un amplio espectro de antígenos diferentes (> 10^{10}). Los anticuerpos con una especificidad determinada son producidos por un **clon** de linfocitos B, cuya especificidad está fijada genéticamente (véase luego). La **diversidad de los anticuerpos** se origina durante el desarrollo embrionario, por medio de la *combinación de múltiples genes*, por *recombinación somática* (selección y empalme de segmentos génicos) y mediante *mutación somática* (mutación puntual durante la maduración de los linfocitos B).

Antes del contacto con antígenos, los linfocitos B sintetizan anticuerpos de las clases IgM e IgD, los cuales se expresan sobre la superficie celular. Después de la exposición a antígenos, el linfocito B se diferencia y pasa a ser **plasmocito**, segregando anticuerpos de las clase IgM, IgG, IgE o IgA (p. 310). La especificidad de unión se mantiene, en forma independiente de este cambio de **clases de anticuerpos**.

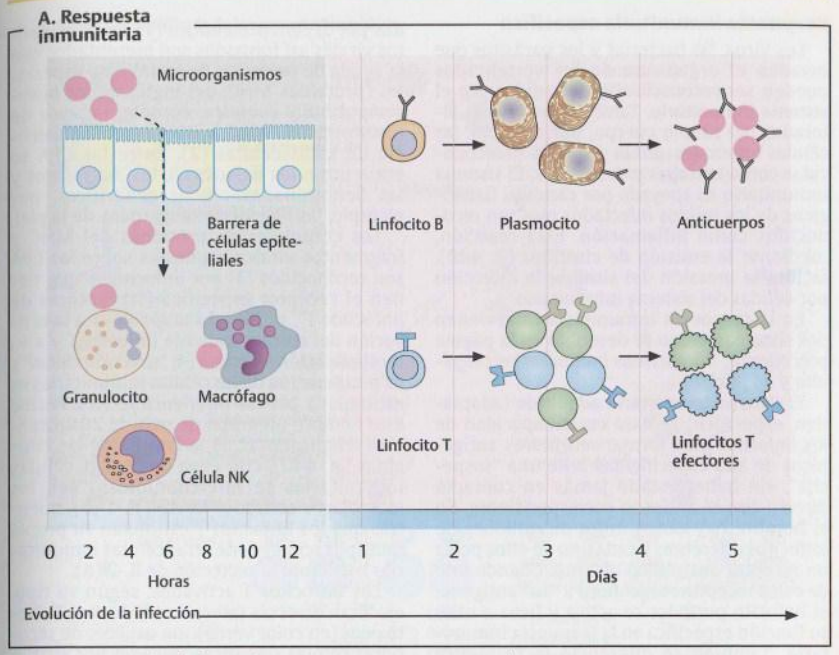
B. Destrucción de bacterias por parte de los granulocitos

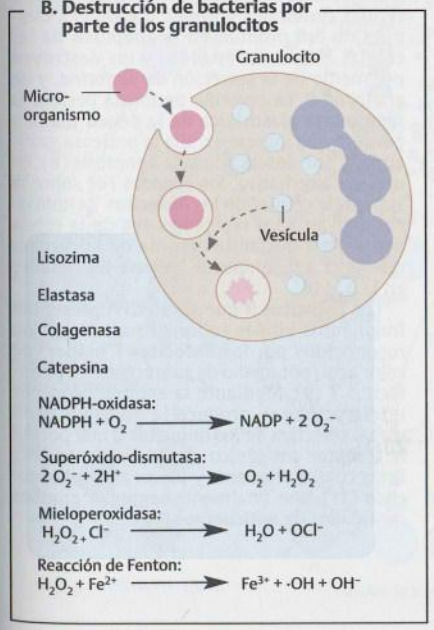
Los **granulocitos** contienen enzimas que atacan la membrana plasmática de las bacterias y producen sustancias tóxicas. Para destruir las bacterias, éstas son capturadas en *fagosomas*. Unas vesículas con enzimas se fusionan con los fagosomas y atacan a las bacterias de la siguiente manera: la *lisozima* y diversas *proteasas* tornan permeable la membrana bacteriana. Una *NADPH-oxidasa* genera **aniones superóxido** (O_2^-). Por medio de una *superóxido dismutasa* se forman así peróxido de hidrógeno y **radicales hidroxilo** (OH^-) (p. 288). Una *mieloperoxidasa* permite la producción de **hipoclorito** (OCl^-). Estos productos de reacción tóxicos destruyen la bacteria fagocitada, pero después también al granulocito.

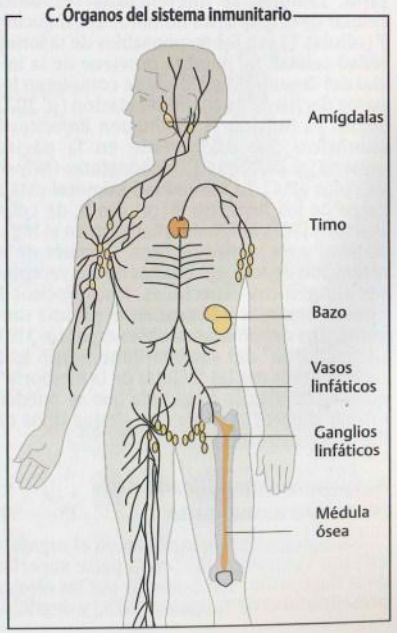
C. Órganos del sistema inmunitario

En los *órganos primarios* del sistema inmunitario el desarrollo de los antígenos ocurre en forma independiente. En el **timo** se forman los **linfocitos T** a partir de células precursoras. Allí son separados los linfocitos T dirigidos contra antígenos del propio cuerpo. En el ser humano, en cambio, el desarrollo de los **linfocitos B** se produce en el **hígado fetal** y en la **médula ósea**.

Los **ganglios linfáticos** pertenecen a los *órganos secundarios* del sistema inmunitario; en ellos hay **células dendríticas** que desarrollan respuesta inmunitaria. Otro órgano secundario de la inmunidad es el **bazo**, en el cual los antígenos circulantes en el torrente sanguíneo son capturados y generan una respuesta inmunitaria.







Respuesta inmunitaria específica

Los virus, las bacterias y los parásitos que invaden el organismo de los vertebrados pueden ser reconocidos y destruidos por el **sistema inmunitario**. También las células alteradas del propio cuerpo, por ejemplo, las células tumorales, por lo general son reconocidas como extrañas y destruidas. El sistema inmunitario es apoyado por cambios fisiológicos de los tejidos infectados que son reconocidos como **inflamación**. Esta reacción, mediante la emisión de *citocinas* (p. 440), facilita la invasión del sitio de la infección por células del sistema inmunitario.

En la respuesta inmunitaria intervienen dos sistemas, como se describió en la página precedente: los *sistemas inmunitarios congénito* y *adquirido*.

El **sistema inmunitario adquirido** (adaptativo, específico) se basa en la capacidad de los *linfocitos* para formar receptores antigénicos de alta especificidad ante una "sospecha", sin haber estado jamás en contacto directo con el antígeno correspondiente. En el hombre hay varios miles de millones de linfocitos diferentes y cada uno de ellos porta un receptor antigénico distinto. Cuando uno de estos receptores reconoce a "su" antígeno, el linfocito portador se activa y lleva a cabo su función específica en la respuesta inmunitaria. También se diferencia la respuesta celular de la respuesta humoral. Los *linfocitos T* (células T) son los responsables de la **inmunidad celular**. Su nombre proviene de la inicial del órgano timo, donde se completan los pasos decisivos de su diferenciación (p. 302). Según su función se distinguen *linfocitos T citotóxicos* (de color verde en la página opuesta) y *linfocitos T colaboradores* (*helper*, de color azul). La **inmunidad humoral** está a cargo de los *linfocitos B* (células B, de color marrón claro), los cuales maduran en el hígado fetal y en la médula ósea. Después de la activación de formas solubles de sus receptores antigénicos específicos, los linfocitos B pueden segregar y liberar en el plasma sanguíneo los denominados *anticuerpos* (p. 310). La "memoria" del sistema inmunitario está representada por las "células de la memoria", que son células de larga vida que se pueden formar a partir de cada uno de los tipos de linfocitos mencionados.

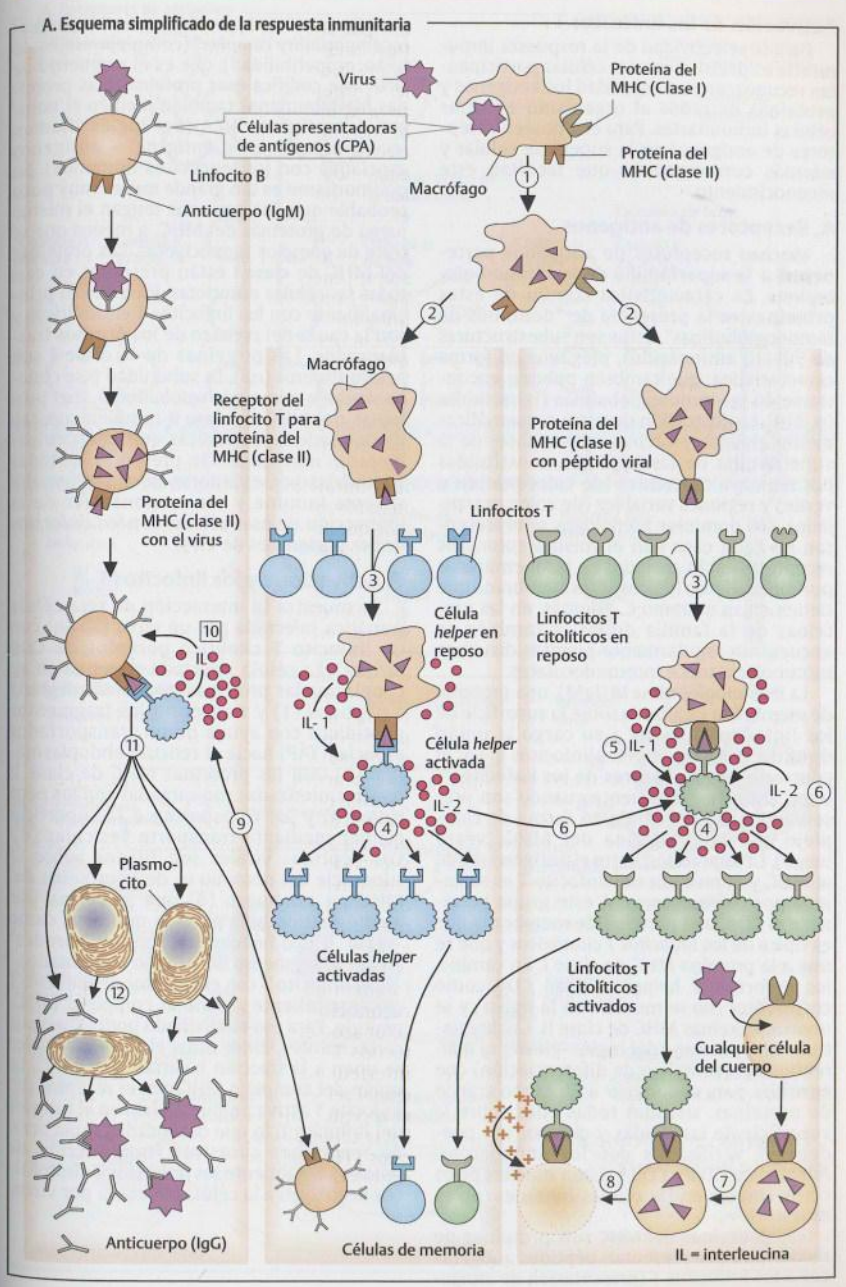
A. Esquema simplificado de la respuesta inmunitaria

Los patógenos que ingresan en el organismo, por ejemplo, virus (en la parte superior de la ilustración) son captados por las **células presentadoras de antígenos** (CPA) y degradados por acción proteolítica (**1**). Los fragmentos virales así formados son presentados con la ayuda de proteínas de membrana especiales (proteínas MHC, del inglés *major histocompatibility complex*: complejo mayor de histocompatibilidad, p. 306) sobre la superficie de estas células (**2**). Entre las CPA se encuentran los *linfocitos B*, los *macrófagos* y las denominadas *células dendríticas*, por ejemplo, las células de Langerhans de la piel.

Los complejos de proteínas del MHC y fragmentos virales expuestos sobre las CPA son reconocidos (**3**) por linfocitos T que tienen el receptor específico ("receptores de linfocitos T", p. 306). La unión lleva a la activación del correspondiente linfocito T y a su multiplicación selectiva (**4**, "*selección clonal*"). La proliferación de las células inmunitarias es estimulada por las interleucinas (IL). Recibe este nombre un grupo de más de 20 sustancias señalizadoras de la familia de las citocinas (p. 440), con cuya ayuda las células inmunitarias se intercomunican. Así, los macrófagos activados liberan IL-1 (**5**), mientras que los linfocitos T estimulan su propia multiplicación y la de otras células inmunitarias mediante la secreción de IL-2 (**6**).

Los linfocitos T activados, según su tipo, ejecutan diversas tareas. Los **linfocitos T citotóxicos** (en color verde) son capaces de reconocer células somáticas atacadas por virus o células tumorales y unirse a ellas (**7**). Después de eso promueven la apoptosis de las células infectadas (p. 448) y las destruyen por medio de la secreción de *perforina*, y de *granzima B*. La proteína perforina perfora la membrana plasmática de la célula diana y permite que ingrese en ella la proteasa granzima B, que desencadena la apoptosis (**8**). En una vía alternativa, los *ligandos Fas* sobre la superficie celular de los linfocitos T citotóxicos activan a los receptores *Fas* de la célula diana y así inician la cascada de la caspasa que lleva a la apoptosis (véanse los detalles en la p. 448).

Los **linfocitos B** que como CPA presentan fragmentos virales sobre su superficie, son reconocidos por los **linfocitos T helper** (de color azul) por medio de sus receptores de linfocitos T (**9**). Mediante la estimulación por interleucinas se produce la multiplicación clonal selectiva de los linfocitos B que portan el receptor antigénico correspondiente (**10**). Estas células maduran y pasan a ser **plasmocitos** (**11**), que finalmente segregan grandes cantidades de **anticuerpos** (**12**).



Activación de los linfocitos T

Para la selectividad de la respuesta inmunitaria es decisivo que las células participantes reconozcan con seguridad los antígenos y proteínas extraños al organismo en otras células inmunitarias. Para eso poseen receptores de antígenos en la superficie celular y además correceptores, que facilitan este reconocimiento.

A. Receptores de antígenos

Muchos receptores de antígenos pertenecen a **la superfamilia de las inmunoglobulinas**. La característica común de estas proteínas es la presencia de "dominios de inmunoglobulinas". Éstos son subestructuras de 70-110 aminoácidos, plegados en forma característica, que también pueden encontrarse en las inmunoglobulinas (Ig) solubles (p. 310). La ilustración muestra esquemáticamente algunas proteínas importantes de la superfamilia de las Ig. Están constituidas por regiones constantes (de color marrón o verde) y regiones variables (de color anaranjado). Los dominios homólogos se representan en cada caso con el mismo color. Los receptores están anclados en las membranas por medio de las hélices transmembrana que tienen en su extremo *C*. Además, en las proteínas de la familia de las Ig también se encuentran regularmente puentes disulfuro intramoleculares e intermoleculares.

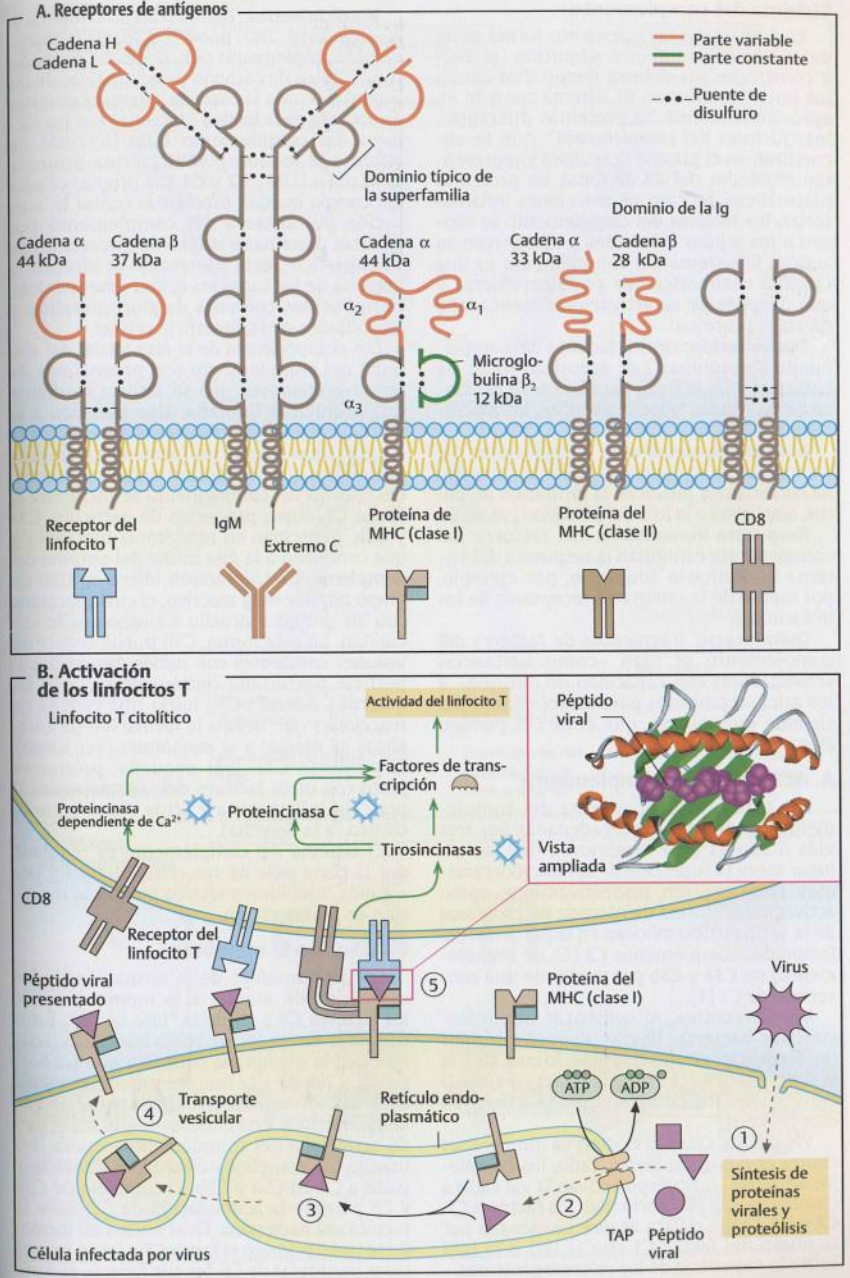
La **inmunoglobulina M** (IgM), una proteína de membrana localizada sobre la superficie de los linfocitos B, tiene a su cargo la unión de antígenos libres con los linfocitos B. Por el contrario, los **receptores de los linfocitos T** unen antígenos solamente cuando son presentados por otra célula en forma de complejo con una proteína del MHC (véase luego). La interacción entre el antígeno unido al MHC y el receptor del linfocito T es sostenida por **correceptores**. A este grupo pertenece el **CD8**, una proteína de membrana que es típica de los *linfocitos T citotóxicos* y que se une a la proteína MHC de clase I. En cambio, los *linfocitos T helper* utilizan **CD4** como correceptor (no se muestra en la figura) y se unen a proteínas MHC de clase II. La abreviatura "CD" proviene del inglés "*cluster of diferentiation*" (complejo de diferenciación) que se utiliza para denominar a un grupo grande de proteínas, situadas todas ellas sobre la superficie de las células y que por eso pueden ser verificadas por los anticuerpos. Además de CD4 y CD8 existen muchos otros correceptores en las células inmunes (no se muestra).

Las **proteínas del MHC** son proteínas de membrana que presentan péptidos antigénicos a los linfocitos T (*presentación de antígenos*). Su nombre deriva del inglés "*major histocompatibility complex*" (complejo mayor de histocompatibilidad), que es el segmento de DNA que codifica esas proteínas. Las proteínas MHC humanas también reciben el nombre de antígenos HLA (del inglés "*human leucocyte associated antigens*" = antígenos asociados con los leucocitos humanos). Su polimorfismo es tan grande que es muy poco probable que dos personas tengan el mismo juego de proteínas del MHC, a menos que se trate de gemelos monocigotas. Las proteínas del MHC de **clase I** están presentes en casi todas las células eucariotas, interactúan principalmente con los linfocitos T citotolíticos y son la causa del rechazo de los órganos trasplantados. Las proteínas de la clase I son heterodímeros ($\alpha\beta$). La subunidad β se conoce también como *microglobulina* β_2. Las proteínas del MHC de **clase II** también constan de dos cadenas peptídicas que están emparentadas entre sí; están presentes en todas las células presentadoras de antígenos del sistema inmune y son responsables de la interacción de esas células con los linfocitos *helper* portadores de CD4.

B. Activación de los linfocitos T

Se muestra la interacción de una célula somática infectada por un virus (abajo) con un linfocito T citolítico portador de CD8 (arriba). La célula infectada sintetiza en su citoplasma las proteínas virales, las degrada a péptidos (**1**) y transporta los fragmentos peptídicos con ayuda de un transportador especial (*TAP*) hacia el retículo endoplasmático (**2**). Allí las proteínas MHC de clase II recién sintetizadas son cargadas con los péptidos (**3**) y los transportan a la superficie celular mediante transporte vesicular (**4**). Los péptidos virales son fijados sobre la superficie del dominio α_2 de la proteína del MHC en un hueco (**5**) que se forma por medio de una hoja plegada que sirve como "suelo" y dos hélices que son las "paredes" (véase el segmento de tamaño aumentado).

Un linfocito T con el receptor de linfocito T correspondiente se une al complejo MHC-péptido. Para eso es auxiliado por numerosos correceptores, entre otros el CD8, los cuales se unen a la fracción invariada del MHC. La unión del complejo MHC con el receptor del linfocito T activa proteincinasas en el interior del linfocito T, lo que desencadena una serie de reacciones sucesivas (*transducción de señales*). Finalmente los linfocitos T citotolíticos destruyen a la célula infectada por virus.



Sistema del complemento

El sistema del complemento forma parte del sistema inmunitario adquirido (p. 302) y constituye una *defensa inespecífica* contra los microorganismos. El sistema consiste en aproximadamente 30 proteínas diferentes, los "*factores del complemento*", que se encuentran en el plasma sanguíneo y representan alrededor del 4% de todas las proteínas plasmáticas. En caso de reacciones inflamatorias, los factores del complemento se dirigen a los tejidos infectados y allí ejercen su acción. El sistema del complemento es una cascada enzimática que se autorrefuerza y que después de su activación desencadena diversos procesos:

Opsonización: ciertos factores del complemento ("opsoninas") se depositan sobre las bacterias y las marcan para que sean el blanco de las células fagocíticas (p. ej., los macrófagos).

Ataque a la membrana: otros factores del complemento se depositan sobre la membrana bacteriana y provocan la formación de poros, que llevan a la lisis del patógeno (véase **B**).

Respuesta inmunitaria: los factores del complemento estimulan la respuesta del sistema inmunitario adquirido, por ejemplo, por medio de la unión con receptores de los linfocitos B.

Quimiotaxis: fragmentos de factores del complemento se fijan –como sustancias señalizadoras con capacidad de difusión– a los microorganismos para atraer células del sistema inmunitario, que entonces pueden atacar y fagocitar.

A. Activación del complemento

Las reacciones del sistema del complemento pueden ser desencadenadas por tres vías distintas (*fase temprana*), que tienen lugar sobre la superficie de los microorganismos. Éstas ocurren, respectivamente, como activación en forma de cascada de proteasas de la serina y desembocan en la partición del factor del complemento **C3** (C: de complemento) en **C3a** y **C3b** por medio de una *convertasa de C3* [**1**].

Vía alternativa. Al comenzar una infección, las bacterias liberan *lipopolisacáridos* (endotoxinas) en su superficie, lo cual abre la vía alternativa (centro). Los **factores B** y **D** constituyen los componentes reactivos en este proceso.

Vía clásica. Cuando existen ya anticuerpos contra el patógeno involucrado, los complejos antígeno-anticuerpo activan la vía clásica (izquierda). En ella participan los **factores C1**, **C2** y **C4**. La vía clásica es desencadenada por la unión del factor C1 con la IgG o la IgM sobre la superficie de los microorganismos.

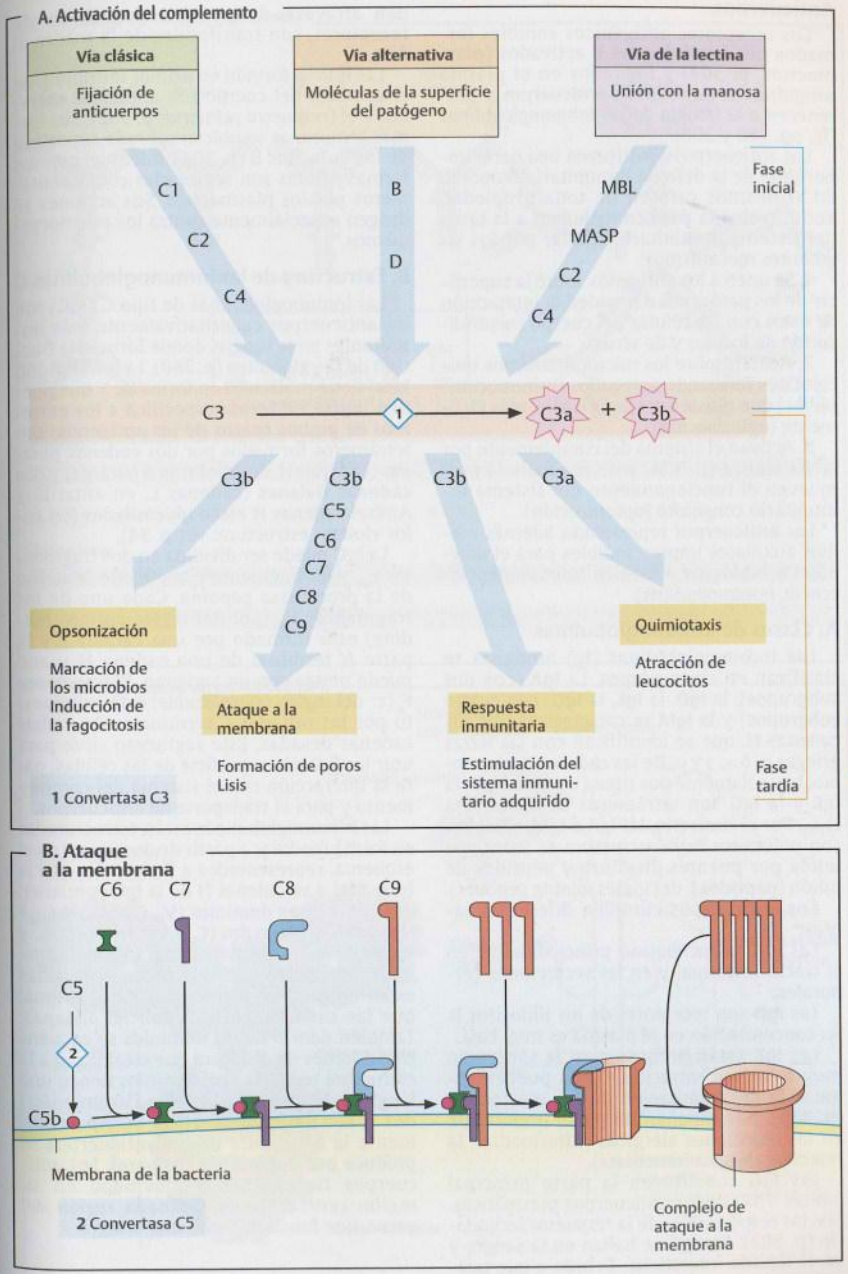
Vía de la lectina. También las *proteínas de la fase aguda* (p. 280) pueden disparar la cascada del complemento por medio de su unión con hidratos de carbono característicos de las bacterias, como la manosa. Los componentes de esta **vía de la lectina** (derecha) son los factores del complemento **LUM** (lectinas de unión a la manosa), **SPAL** (serina-proteasa asociada a LUM), **C2** y **C4**. Las propias células del cuerpo quedan protegidas contra la activación del sistema del complemento por diversas proteínas y varias modificaciones de su superficie; esta protección la ofrecen la mayoría de los casos los *ácidos neuramínicos*, componentes comunes de glucoproteínas y glucolípidos de la superficie celular.

Los componentes de la *fase inicial* del sistema del complemento son proenzimas de *serina-proteinasas*, que se activan mediante una proteólisis limitada, algo parecido a lo que ocurre en el proceso de coagulación de la sangre. Estas sustancias forman una **cascada enzimática** que se autorrefuerza. En el centro del sistema del complemento se encuentra el factor **C3**, cuyos productos de partición, **C3a** y **C3b**, participan en numerosas funciones y que conducen a la *fase tardía* del sistema del complemento. La reacción libera en C3b un *grupo tioéster* muy reactivo, el cual reacciona con los grupos hidroxilo o amino que lo circundan. En esta forma, C3b puede constituir uniones covalentes con moléculas de la superficie bacteriana (*opsonización*, a la izquierda). Además C3b inicia una cadena de reacciones que lleva a la formación de *complejos de ataque a la membrana* (ver luego). El producto C3a, más pequeño, promueve junto con otros factores del complemento la reacción inflamatoria y actúa como quimiotáctico (a la derecha).

El sistema del complemento es regulado por la corta vida de sus componentes y por algunos inhibidores séricos que no se muestran en la ilustración.

B. Ataque a la membrana

Los responsables de la formación de los **complejos de ataque a la membrana** son los factores **C5** a **C9** de la "fase tardía". Éstos causan la formación de poros que dejan pasar iones en la membrana plasmática de las bacterias, y llevan a la lisis del microorganismo. Esta reacción se pone en marcha por acción de una *convertasa*. Esta enzima –según sea el tipo de activación del complemento– opera formando los complejos *C4b2a3b* o *C3bBb3b* y parte a C5 en C5a y C5b. El complejo de C5b y C6 permite la acumulación de C7 sobre la membrana bacteriana. En el núcleo así formado se unen primero el factor C8 y luego numerosas moléculas de C9, las que forman el poro.



Anticuerpos

Los receptores antigénicos solubles formados por los linfocitos B activados (plasmocitos, p. 304) y liberados en el plasma sanguíneo se denominan **anticuerpos** y pertenecen a la familia de las *inmunoglobulinas* (Ig, pp. 280 y 306).

Los anticuerpos constituyen una parte importante de la defensa inmunitaria humoral. En sí mismos carecen de toda propiedad antimicrobiana pero contribuyen a la tarea del sistema inmunitario celular por los siguientes mecanismos:

1. Se unen a los antígenos sobre la superficie de los patógenos e impiden la interacción de éstos con las células del cuerpo (*neutralización* de *toxinas* y de *virus*).
2. Actúan sobre los microorganismos unicelulares formando agregados (inmunocomplejos) que pueden ser fagocitados más fácilmente (*aglutinación*).
3. Activan el sistema del complemento por la vía clásica (p. 308) y de esa manera promueven el funcionamiento del sistema inmunitario congénito (*opsonización*).

Los anticuerpos representan además medios auxiliares imprescindibles para el *diagnóstico* biológico y médico (*inmunofluorescencia, inmunoanálisis*).

A. Clases de inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas (Ig) humanas se clasifican en cinco grupos. La **IgA** (con dos subgrupos), la **IgD**, la **IgE**, la **IgG** (con cuatro subgrupos) y la **IgM** se caracterizan por sus cadenas H, que se identifican con las letras griegas α, δ, ε, γ y μ. De las **cadenas L**, en cambio, hay solamente dos tipos (κ y λ). La IgD, la IgE y la IgG son tetrámeros de estructura H_2L_2. Por el contrario, las IgA e IgM, solubles, son polímeros cuya estructura se mantiene unida por puentes disulfuro y péptidos de unión (**péptidos J**, del inglés *joining peptides*).

Los anticuerpos cumplen diferentes tareas:

Las **IgA** se encuentran principalmente en el tracto intestinal y en las secreciones corporales.

Las **IgD** son receptores de los linfocitos B. Su concentración en el plasma es muy baja.

Las **IgE** están presentes en la sangre en muy baja concentración. Como pueden generar la desgranulación de los mastocitos (p. 436), desempeñan un papel importante en las reacciones alérgicas (intermedian la reacción alérgica inmediata).

Las **IgG** constituyen la parte principal (aprox. 75%) de los anticuerpos plasmáticos. Son las responsables de la *respuesta secundaria* (p. 302). Las IgG se hallan en la sangre y en el líquido intersticial. Debido a que pueden atravesar la placenta con ayuda de receptores, son transferidas de la madre al feto.

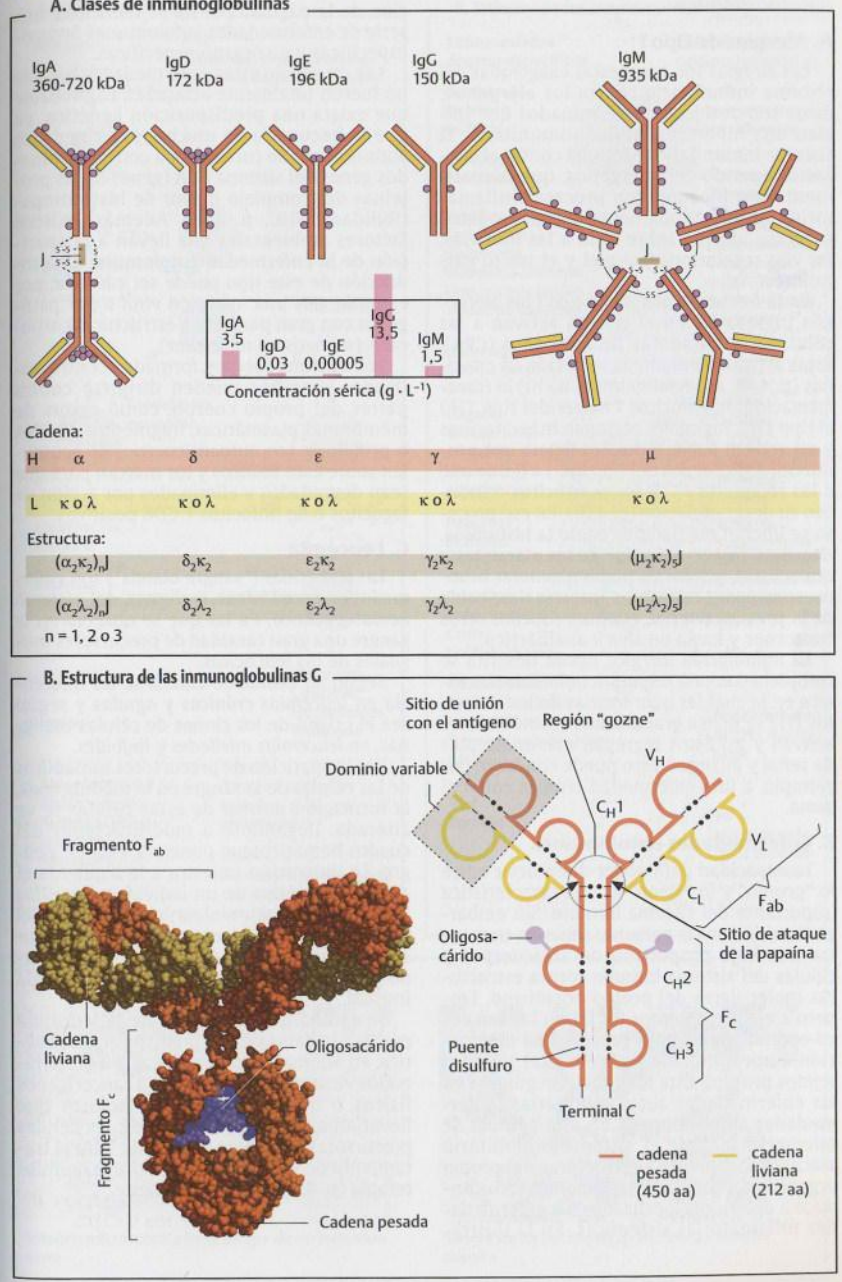
Las **IgM** se forman en primer término ante el contacto del cuerpo con antígenos extraños a él (*respuesta primaria*; p. 302). Sus formas tempranas se ubican sobre la superficie de los linfocitos B (p. 304), mientras que sus formas tardías son segregadas como pentámeros por los plasmocitos. Sus acciones se dirigen especialmente contra los microorganismos.

B. Estructura de las inmunoglobulinas G

Las inmunoglobulinas de tipo G (**IgG**) son los anticuerpos cuantitativamente más importantes en la sangre, donde forman la fracción de la γ globulina (p. 280). La IgG (PM 150 kDa) tiene moléculas en forma de Y que pueden unirse en forma específica a los extremos de ambos brazos de los antígenos; son tetrámeros formados por dos **cadenas pesadas** (cadenas H, en color rojo o naranja) y dos **cadenas livianas** (cadenas L, en amarillo). Ambas cadenas H están **glucosiladas** (en color violeta; estructura: ver p. 34).

La IgG puede ser dividida en dos fragmentos F_{ab} y un fragmento F_c mediante la acción de la proteinasa *papaína*. Cada uno de los **fragmentos F_{ab}** (ab: del inglés *antigen binding*) está formado por una cadena L y la parte *N* terminal de una cadena H y aun puede unirse con un antígeno. El **fragmento F_c** (c: del inglés *crystallizable*) está compuesto por las mitades *C* terminales de ambas cadenas pesadas. Este segmento sirve para unir las IgG a la superficie de las células, para la interacción con el sistema del complemento y para el transporte de anticuerpos.

Las inmunoglobulinas están estructuradas en forma modular a partir de dominios (en el esquema, representados a la derecha, con la forma Ω). Las cadenas H de la IgG contienen cuatro de estos dominios (V_H, C_{H1}, C_{H2} y C_{H3}), las cadenas L sólo dos (C_L y V_L). Las letras C y V significan, respectivamente, *regiones constante* y *variable*. Las dos cadenas pesadas están unidas por puentes disulfuro, al igual que las cadenas pesadas con las livianas. También dentro de los dominios se encuentran puentes de disulfuro que estabilizan a la estructura terciaria. Los dominios tienen una longitud de aproximadamente 110 aminoácidos y son homólogos entre sí. Aparentemente la estructura de los anticuerpos se produce por duplicación de genes. Los anticuerpos tienen mucha movilidad en su región central, la denominada *región del gozne*, que funciona como una bisagra.



Patobioquímica

A. Alergias de tipo I

Las alergias son respuestas exageradas del sistema inmunitario contra los **alérgenos**; éstos son antígenos determinados que inician una hipersensibilidad inmunitaria. El sistema inmunitario reacciona contra el contacto repetido con alérgenos, que normalmente son inocuos, con procesos inflamatorios desmesuradamente intensos. Estos procesos afectan sobre todo a las mucosas, las vías respiratorias, la piel y el tracto gastrointestinal.

En la frecuente *alergia de tipo I* los alérgenos ingresados en el cuerpo activan a las células presentadoras de antígenos (**CPA**). Éstas activan mediante la secreción de citocinas (p. 440; especialmente la IL-10) la transformación de **linfocitos T *helper*** del tipo TH0 al tipo TH2, los cuales segregan más citocinas y así activan a más **linfocitos B** para que produzcan anticuerpos del tipo **IgE**. La IgE se une a los *receptores* F_c de los **mastocitos** e inducen su desgranulación (p. 436). En ese proceso se liberan mediadores como la **histamina, citocinas, factor activador de las plaquetas** y otros. Estas sustancias pueden generar broncoespasmos y espasmos intestinales, caída de la presión arterial, edemas, muchos otros trastornos y hasta un shock anafiláctico.

La *inflamación alérgica aguda* descrita se completa con una *respuesta inflamatoria crónica* en la cual las quimiocinas de los linfocitos TH2 se fijan a **granulocitos eosinófilos**, los activan y así éstos segregan más moléculas de señal y enzimas. Esto puede conducir, por ejemplo, a una enfermedad crónica como el *asma*.

B. Enfermedades autoinmunes

La capacidad para poder diferenciar entre lo "propio" y lo "ajeno" es una característica importante del sistema inmune. Sin embargo, también en las personas sanas se encuentra una baja proporción de anticuerpos y células del sistema inmune contra estructuras moleculares del propio organismo. Empero a estos elementos les faltan las señales co-estimuladoras para generar una destrucción autoestimulada de las células y de los tejidos propios. Esta tolerancia se quiebra en las enfermedades autoinmunitarias (**enfermedades autoinmunes**). En una *pérdida de tolerancia inmune* el sistema inmunitario ataca erróneamente a estructuras del propio organismo y genera inflamaciones. Esto conduce a deterioros localizados o a enfermedades inflamatorias sistémicas. En la ilustración de la página opuesta se menciona una serie de enfermedades autoinmunes órgano-específicas y no órgano-específicas.

Las causas de estas enfermedades todavía no fueron totalmente aclaradas. Es probable que exista una predisposición genética, ya que la frecuencia de muchas enfermedades autoinmunes se correlaciona con determinados genes del sistema HLA (genes de las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad, MHC, p. 306). Además, existen factores ambientales que llevan a la aparición de la enfermedad autoinmune. Una inducción de este tipo puede ser causada, por ejemplo, por una infección *viral* o por patógenos con gran parecido a estructuras corporales (*mimetismo molecular*).

Los autoanticuerpos formados contra antígenos extraños pueden dirigirse contra partes del propio cuerpo, como restos de membranas plasmáticas, fragmentos de DNA o proteínas. Los autoanticuerpos se acumulan sobre esos blancos y los marcan para que sean degradados y eliminados por acción de fagocitos o de linfocitos T CD8 positivos.

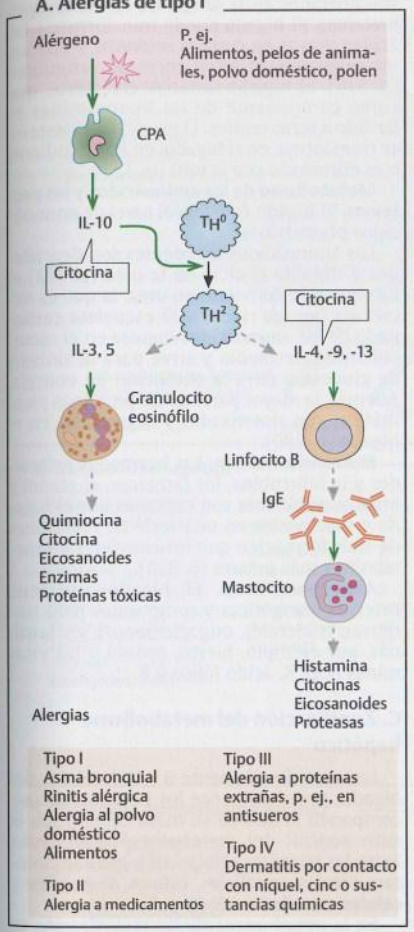
C. Leucemia

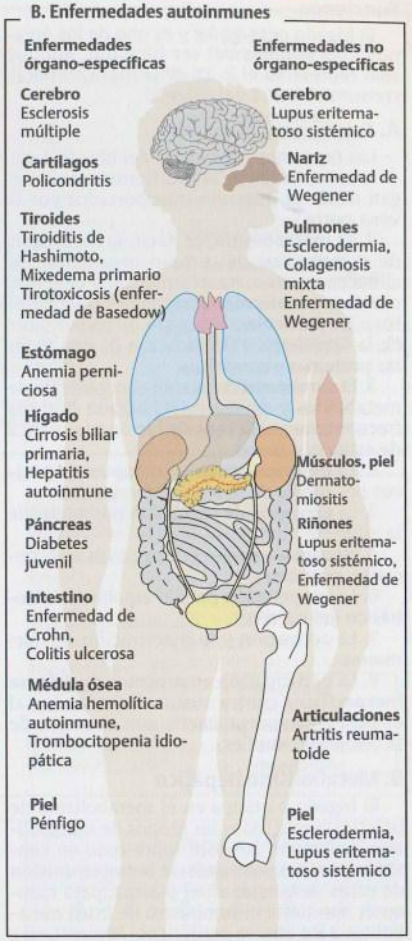
Las leucemias ("sangre blanca") son *enfermedades neoplásicas malignas del sistema hematopoyético*, en las que se observa en la sangre una gran cantidad de precursores inusuales de los leucocitos.

Según su evolución clínica se las diferencia en *leucemias crónicas* y *agudas* y según sea el origen de los clones de células malignas, en *leucemias mieliodes* y *linfoides*.

Por la aparición de precursores inmaduros de las células de la sangre en la médula ósea, la formación normal de estas células se ve alterada, llegándose a modificaciones del cuadro hemático que ponen la vida en peligro. La ilustración muestra a la izquierda el aspecto hemático de un individuo sano (los leucocitos en color violeta) y a la derecha el de un paciente con leucemia mieloide crónica. El recuento de leucocitos está muy elevado y estas células muestran una morfología inusual.

Se estima que las causas de la leucemia podrían hallarse en una predisposición genética, en anomalías citogenéticas, en determinados virus y en la exposición a cancerígenos físicos o químicos (p. 452), factores que llevarían a la transformación de las células precursoras de la hematopoyesis. Para el tratamiento de la leucemia se instituye quimioterapia (p. 454) y terapia radiante.





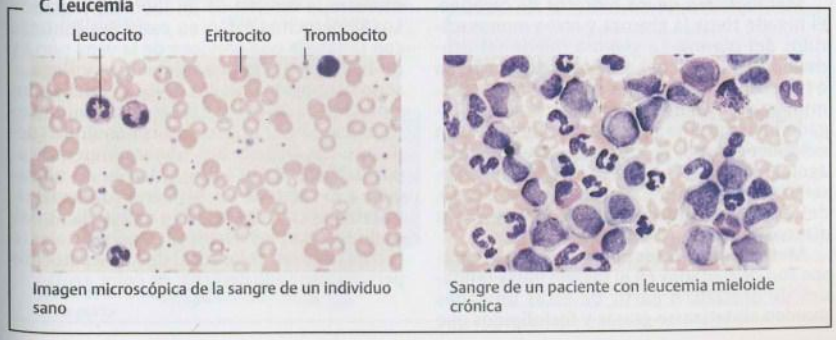


Imagen microscópica de la sangre de un individuo sano

Sangre de un paciente con leucemia mieloide crónica

Funciones

El hígado pesa 1,5 kg y es uno de los órganos más grandes del ser humano. Aunque sólo representa el 2-3% de la masa corporal, consume 25-30% del oxígeno.

A. Funciones del hígado

Las funciones principales del hígado son:

1. La **captación** de los nutrientes que le llegan desde el intestino transportados por la vena porta.
2. El **metabolismo**, es decir, la biosíntesis de compuestos del propio organismo, su almacenamiento, transformación y degradación hasta moléculas desechables (metabolitos). En particular, el hígado es responsable de la biosíntesis y degradación de casi todas las **proteínas plasmáticas**.
3. El **suministro** constante al organismo de metabolitos y materiales. El hígado controla frecuentemente la concentración plasmática de estas sustancias.
4. La **desintoxicación** de compuestos tóxicos por medio de la *biotransformación*.
5. La **excreción** de sustancias por medio de la bilis.

A estas funciones se le agregan otras especiales, como:

6. La cooperación para el **equilibrio ácido-básico** del cuerpo.
7. La activación y la inactivación de **hormonas**.
8. La participación en **procesos de defensa inespecíficos** contra sustancias extrañas al cuerpo y microorganismos, con el auxilio de la células de Kupffer.

B. Metabolismo hepático

El hígado participa en el metabolismo de prácticamente todos los grupos de metabolitos. Su función consiste sobre todo en contrarrestar las variaciones de la concentración de estas sustancias en el plasma, para mantener constante el suministro de estos metabolitos a los tejidos periféricos (*homeostasis*).

Metabolismo de los hidratos de carbono. El hígado toma la glucosa y otros monosacáridos del plasma. La glucosa puede ser acumulada en forma del polisacárido *glucógeno* o transformada en ácidos grasos. Cuando disminuye el nivel de azúcar en la sangre el hígado libera otra vez glucosa por degradación del glucógeno. Si la reserva de glucógeno se agota, mediante el proceso de *gluconeogénesis* puede formar glucosa a partir del lactato, del glicerol o del esqueleto carbonado de los aminoácidos (pp. 134 y 316).

Metabolismo de los lípidos. Los ácidos grasos son degradados en el hígado hasta unidades de acetato. A partir de estas unidades pueden sintetizarse grasas y fosfolípidos que son liberados en la sangre en forma de *lipoproteínas*. El hígado puede transformar a los ácidos grasos en *cuerpos cetónicos* y liberarlos nuevamente en el torrente sanguíneo (p. 318). El hígado sintetiza colesterol, que como componente de las lipoproteínas es llevado a otros tejidos. El exceso de colesterol se transforma, en el hígado, en ácidos biliares o es eliminado con la bilis (p. 320).

Metabolismo de los aminoácidos y las proteínas. El hígado controla el nivel de aminoácidos plasmáticos.

Los aminoácidos excedentes son degradados y durante el ciclo de la urea (p. 172) el nitrógeno se convierte en urea, la que es excretada por los riñones. El esqueleto carbonado de los aminoácidos ingresa en el metabolismo intermedio y sirve para la síntesis de glucosa o para la obtención de energía. Además, la mayor parte de las proteínas plasmáticas son sintetizadas y degradadas en el hígado (p. 280).

Biotransformación. Las hormonas esteroides y la bilirrubina, los fármacos, el etanol y otros xenobióticos son captados por el hígado e inactivados en una serie de reacciones de transformación que los convierte en metabolitos más polares (p. 322).

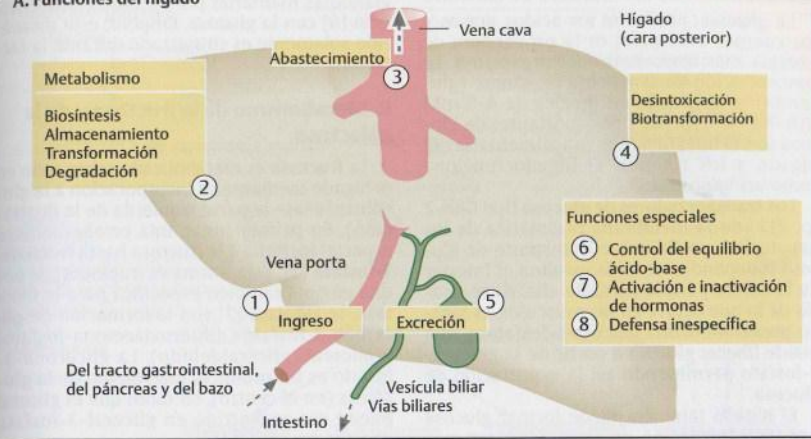
Almacenamiento. El hígado almacena reservas energéticas y compuestos para sintetizar, minerales, oligoelementos y vitaminas, por ejemplo, hierro, retinol y las vitaminas A, D, K, ácido fólico y B_{12}.

C. Zonificación del metabolismo hepático

Las aproximadamente $3 \cdot 10^{11}$ células del hígado, principalmente los **hepatocitos** que componen el 80% de su masa celular, son el sitio central del *metabolismo intermedio*. Entre las restantes células del hígado se cuentan: células epiteliales, **células de Kupffer** y **células estrelladas** (**de Ito**).

En la mitad izquierda de la ilustración se muestra la sección de un lobulillo hepático. Los hepatocitos están en estrecho contacto con la sangre que proviene de la vena porta y de la arteria hepática (izquierda) y llega al seno del hígado a través de los denominados sinusoides. La sangre de los sinusoides es recolectada por la vena centrolobulillar (derecha). Los hepatocitos tienen diferente capacidad metabólica asignada por su ubicación a lo largo de los capilares (sinusoides) intrahepáticos (**zonificación metabólica**). Así, se diferencian los hepatocitos periportales (a la izquierda, en color rosa) de los hepatocitos perivenosos (a la derecha, en color azul).

A. Funciones del hígado



B. Metabolismo hepático

Metabolismo de los hidratos de carbono	
Glucosa	BAT
Galactosa	T
Fructosa	T
Manosa	T
Pentosas	BT
Lactato	T
Glicerol	BT
Glucógeno	BAT

Metabolismo de los lípidos	
Ácidos grasos	BT
Grasas	BT
Cuerpos cetónicos	B
Colesterol	BET
Ácidos biliares	BE
Vitaminas	AT

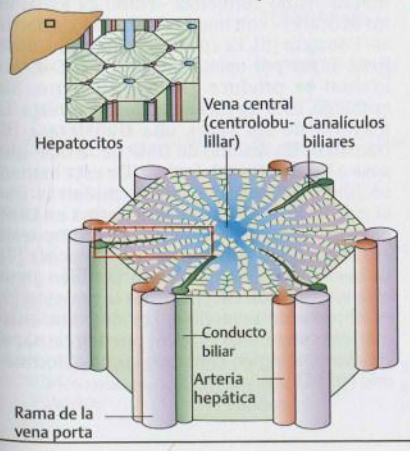
Metabolismo de los aminoácidos	
Aminoácidos	BT
Urea	B

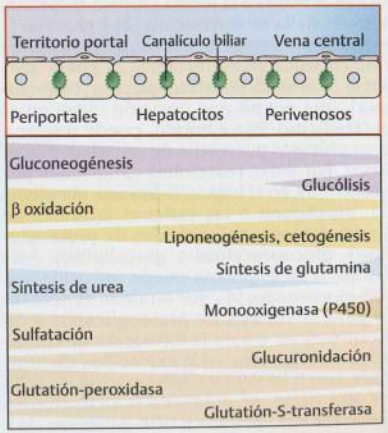
Proteínas plasmáticas	
Lipoproteínas	BT
Albúmina	BT
Factores de la coagulación	BT
Hormonas	BT
Enzimas	BT

Biotransformación	
Hormonas esteroides	ET
Pigmentos biliares	ET
Etanol	T
Fármacos	ET

B Biosíntesis
E Excreción
A Almacenamiento
T Transformación y degradación

C. Zonificación del metabolismo hepático





Metabolismo de los hidratos de carbono

La **glucosa**, junto con los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos, es la proveedora de energía más importante del organismo. La concentración de la glucosa en sangre (glucemia) se mantiene en niveles de 4-6 mM (0,8-1 g · L^{-1}) (p. 372). Los aportantes de glucosa son el intestino (glucosa alimentaria), el hígado y los riñones. El hígado funciona como un "*glucostato*".

Los **transportadores de glucosa** tipo **Glut-2** (p. 212) de la membrana plasmática de los hepatocitos posibilitan el transporte de glucosa independiente de la insulina al interior de la célula y hacia fuera de ella. Al contrario de lo que ocurre en los músculos, el hígado posee la enzima **glucosa-6-fosfatasa**, que puede liberar glucosa a partir de la glucosa-6-fosfato permitiendo así la exportación de glucosa.

El hígado también puede formar glucosa por transformación de otros azúcares, por ejemplo, la *fructosa* y la *galactosa* o a partir de otros metabolitos, en especial los aminoácidos. La transformación de lactato en glucosa en el *ciclo de Cori* (p. 344) y de la alanina en glucosa con ayuda del *ciclo de la alanina* (p. 374) desempeñan un papel esencial en la interacción metabólica con los eritrocitos y las células musculares.

Además de la glucosa, el hígado puede formar **otros azúcares** como fructosa, galactosa, manosa y ribosa y **aminoazúcares** como el ácido neuramínico.

A. Metabolismo de la uridina-difosfato-glucosa

Por medio de una fosforilación [1], la glucosa es activada a la forma glucosa-6-fosfato. Después de la isomerización [2] a glucosa-1-fosfato, por transferencia de un residuo de UMP (uridina monofosfato) [3] puede formarse la **uridina-difosfato-glucosa** (**UDP-glucosa**), que ocupa una posición clave en el metabolismo. Por ejemplo, puede unirse a otros azúcares por medio de un enlace glucosídico. Por estas reacciones catalizadas por *transferasas*, en el hígado se forman, por ejemplo, **glucógeno** o las cadenas laterales de oligosacáridos y polisacáridos de **proteoglucanos**, **glucoproteínas** y **glucolípidos**. Asimismo, la UDP-glucosa puede ser oxidada a **UDP-glucuronato** [4], que también es necesario para la síntesis de proteoglicanos y de glicoproteínas y para la formación de conjugados involucrados en la excreción (**glucurónidos**, fase II de la biotransformación, p. 322). Por otra parte, en el hígado la UDP-glucosa puede ser epimerizada a **UDP-galactosa** ([5], véase **B**) de la cual se forma **lactosa** en las glándulas mamarias por medio de una reacción [6] con la glucosa. Empero, este disacárido solamente es sintetizado durante la lactación.

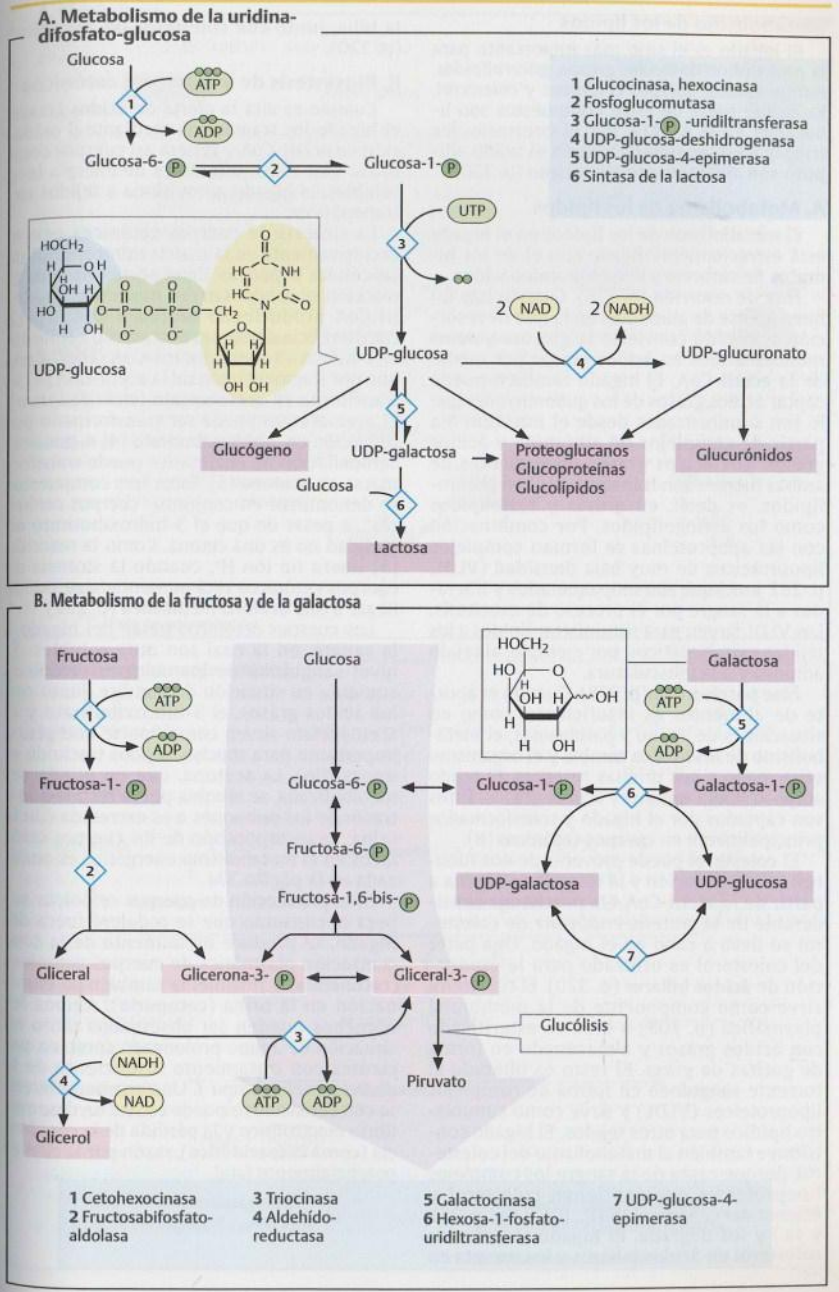
B. Metabolismo de la fructosa y de la galactosa

La **fructosa** es metabolizada sobre todo en el hígado mediante su incorporación a la glucólisis (véase la parte izquierda de la ilustración). En primer lugar, una *cetohexocinasa* especial fosforila a la fructosa hasta **fructosa-1-fosfato** [1]. Esta última es fragmentada por una enzima también específica para la fructosa, la aldolasa [2] con la formación de **glicerona-3-fosfato** (dihidroxiacetona-fosfato) y **gliceral** (gliceraldehído). La glicerona-3-fosfato es un producto intermedio de la glucólisis (en el centro), en tanto que el gliceral puede ser convertido en gliceral-3-fosfato por una *triocinasa* [3].

En menor proporción ocurre la reducción a glicerol [4] y la oxidación hasta glicerato, el que por fosforilación puede incorporarse a la glucólisis (no se muestra). La reducción del gliceral [4] requiere NADH. Como la oferta de NAD^+ es un factor limitante de la degradación del alcohol en los hepatocitos, la degradación de la fructosa acelera el proceso de degradación del alcohol (p. 326).

Fuera del hígado la fructosa es convertida en **sorbitol** por reducción en el C-2 y la posterior deshidrogenación en C-1 la transforma en glucosa que se incorpora al metabolismo de los azúcares (**vía del poliol**, que no se muestra en el esquema).

La **galactosa** también es degradada en el hígado (a la derecha en la ilustración). Su metabolismo comienza –como es usual en los azúcares– con una fosforilación a galactosa-1-fosfato [5]. La conexión con la glucólisis tiene lugar por *epimerización en el C-4*, con lo cual se produce glucosa-1-fosfato. Sin embargo, esto no sucede en forma directa. La mayoría de las veces una transferasa [6] transfiere un residuo de UMP de la **UDP-glucosa** a la galactosa-1-fosfato. De esta manera se libera glucosa-1-fosfato, mientras que la galactosa-1-fosfato se transforma en **UDP-galactosa**. Recién entonces este compuesto es isomerizado para formar UDP-glucosa [7]. La biosíntesis de la galactosa también sigue esta vía, que con excepción de la reacción [5] es libremente reversible. Los defectos enzimáticos congénitos [5] o [6] pueden causar el cuadro patológico conocido como *galactosemia* (p. 142).



Metabolismo de los lípidos

El hígado es el sitio más importante para la producción de *ácidos grasos*, *glicerolípidos*, *esfingolípidos*, *cuerpos cetónicos* y *colesterol*. La mayor parte de estos compuestos son liberados en la sangre. Por el contrario, los triacilgliceroles sintetizados en el tejido adiposo son almacenados allí mismo (p. 330).

A. Metabolismo de los lípidos

El metabolismo de los lípidos en el hígado está estrechamente ligado con el de los hidratos de carbono y el de los aminoácidos.

Fase de resorción (p. 376). Cuando hay un buen aporte de alimentos en la fase de resorción el hígado convierte la glucosa y otros monosacáridos en **ácidos grasos** por medio de la acetil-CoA. El hígado también puede captar ácidos grasos de los *quilomicrones* que le son suministrados desde el intestino o a partir de complejos de albúmina y ácidos grasos. Los ácidos grasos provenientes de ambas fuentes son transformados en glicerolípidos, es decir, en **grasas** y **fosfolípidos** como los esfingolípidos. Por combinación con las apoproteínas se forman complejos lipoproteicos de muy baja densidad (**VLDL**, p. 282 y ss.) que son empaquetados y liberados a la sangre por el proceso de exocitosis. Los VLDL sirven para suministrar lípidos a los tejidos extrahepáticos, por ejemplo, al tejido adiposo y a la musculatura.

Fase posresortiva (p. 378). Cuando el aporte de alimentos es insuficiente, como en situaciones de ayuno y hambrunas, el metabolismo de los lípidos cambia y el organismo echa mano a sus propias reservas. El tejido adiposo libera entonces ácidos grasos. Éstos son captados por el hígado y transformados principalmente en **cuerpos cetónicos** (**B**).

El **colesterol** puede provenir de dos fuentes: la alimentación y la síntesis endógena a partir de la acetil-CoA. Un porcentaje considerable de la síntesis endógena de colesterol se lleva a cabo en el hígado. Una parte del colesterol es utilizado para la producción de **ácidos biliares** (p. 320). El colesterol sirve como componente de la membrana plasmática (p. 208) o bien es esterificado con ácidos grasos y almacenado en forma de gotitas de grasa. El resto es liberado al torrente sanguíneo en forma de complejos lipoproteicos (VLDL) y sirve como suministro lipídico para otros tejidos. El hígado contribuye también al metabolismo del colesterol, porque capta de la sangre los complejos lipoproteicos que contienen colesterol y ésteres del colesterol (HDL, IDL, LDL; p. 282 y ss.) y los degrada. El hígado transforma colesterol en ácidos biliares y los excreta en la bilis, junto con colesterol sin modificar (p. 320).

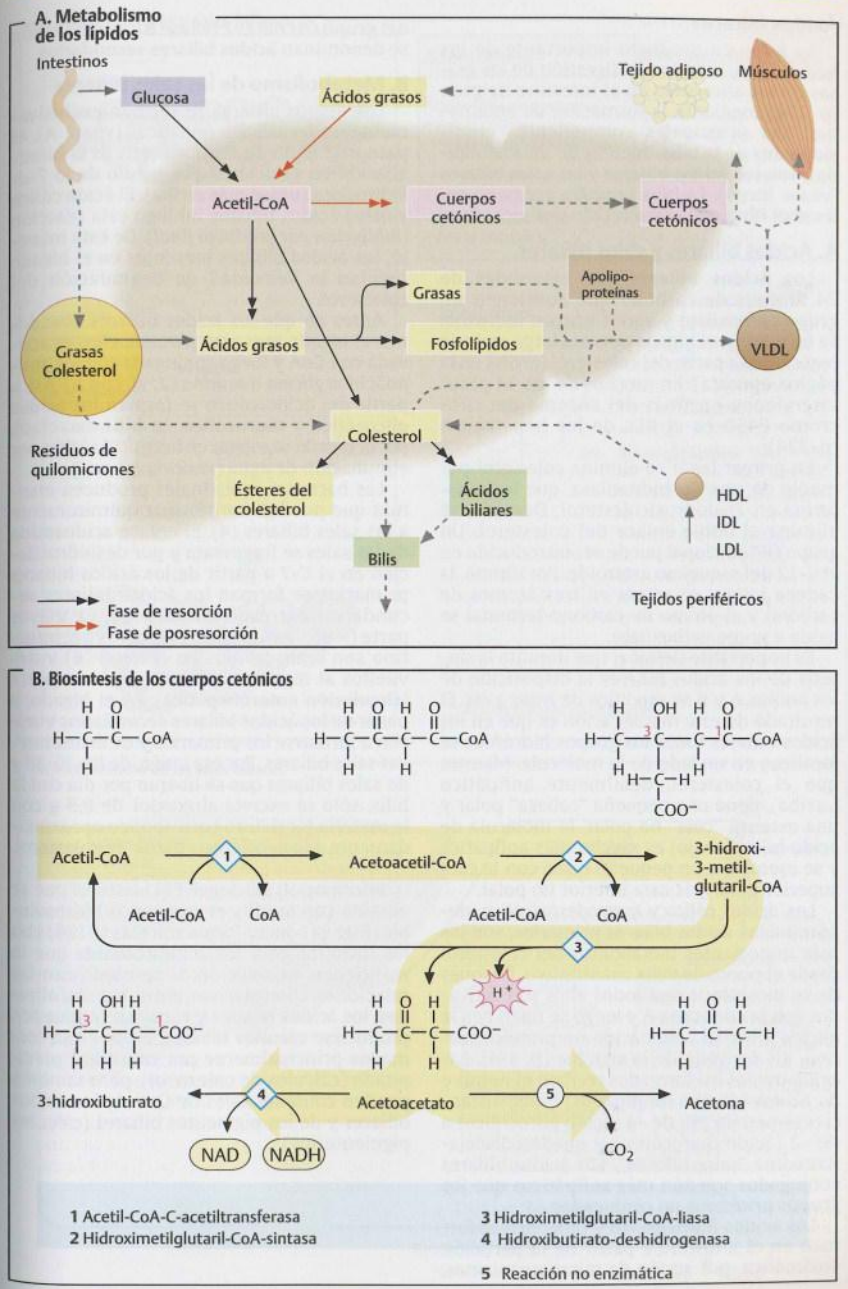
B. Biosíntesis de los cuerpos cetónicos

Cuando es alta la oferta de **ácidos** grasos, el hígado los transforma mediante β oxidación en acetil-CoA y genera así cuerpos cetónicos. Con estos portadores de energía bien solubles, el hígado aprovisiona a tejidos extrahepáticos.

La síntesis de cuerpos cetónicos ocurre exclusivamente en la matriz mitocondrial de las células hepáticas. En el primer paso de la reacción se condensan dos moléculas de acetil-CoA produciendo **acetoacil-CoA** [1]. La transferencia de otro grupo acetilo [2] forma el 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (**HMG-CoA**) que por fragmentación de la acetil-CoA [3] se transforma en **acetoacetato** (*ciclo de Lynen*). El acetoacetato puede ser transformado por reducción en **3-hidroxibutirato** [4] o, por descarboxilación no enzimática puede transformarse en **acetona** [5]. Estos tres compuestos se denominan en conjunto "*cuerpos cetónicos*", a pesar de que el 3-hidroxibutirato en realidad no es una cetona. Como la reacción [3] libera un ión H^+, cuando la síntesis de cuerpos cetónicos está aumentada se puede llegar a una *acidosis metabólica* (p. 292).

Los cuerpos cetónicos pasan del hígado a la sangre, en la cual son muy solubles. El nivel sanguíneo de los cuerpos cetónicos aumenta en situación de hambre. Junto con los ácidos grasos, el 3-hidroxibutirato y el acetoacetato sirven como aporte energético importante para muchos tejidos (incluido el miocardio). La acetona, que no puede ser metabolizada, se elimina por la respiración a través de los pulmones o es excretada con la orina. La incorporación de los cuerpos cetónicos en el metabolismo energético es analizada en la página 374.

Si la producción de cuerpos cetónicos supera el consumo que se requiere fuera del hígado, se produce un aumento de la concentración plasmática de cuerpos cetónicos (**cetonemia**) y finalmente también su eliminación en la orina (**cetonuria**). Ambos fenómenos pueden ser observados tanto en situación de ayuno prolongado como en pacientes con tratamiento insuficiente de la *diabetes mellitus tipo 1*. Una cetonuria intensa con cetoacidosis puede causar un desequilibrio electrolítico y la pérdida de la conciencia (**coma cetoacidótico**), razón por la cual es potencialmente fatal.



Ácidos biliares

La **bilis**, un producto importante de los hepatocitos, favorece la digestión de las grasas de los alimentos en el intestino delgado (p. 274) mediante la formación de *emulsiones*. Los principales componentes emulsionantes de la bilis, además de los fosfolípidos, son los **ácidos biliares** y las **sales biliares** (véase luego). La bilis también contiene colesterol libre que es excretado por esta vía.

A. Ácidos biliares y sales biliares

Los **ácidos biliares** son esteroides de 24 átomos de carbono que contienen un grupo carboxilato y varios grupos hidroxilo. Se forman en el hígado por una larga serie de reacciones a partir del colesterol (arriba en la página opuesta). En muchos de los 14 pasos intervienen enzimas del sistema del citocromo P450 en el REL de los hepatocitos (p. 324).

En primer lugar se elimina colesterol por medio de una 7α-hidroxilasa, que lo transforma en 7α-hidroxicolesterol. Después, se elimina el doble enlace del colesterol. Un grupo OH adicional puede ser introducido en el C-12 del esqueleto esteroide. Por último, la cadena lateral se acorta en tres átomos de carbono y el átomo de carbono terminal se oxida a grupo carboxilato.

Es importante destacar que durante la síntesis de los ácidos biliares la disposición de los anillos A y B se modifica de *trans* a *cis*. El resultado de esta modificación es que en los ácidos biliares todos los grupos hidrófilos se localizan en un lado de la molécula. Mientra que el colesterol, débilmente anfipático (arriba), tiene una pequeña "cabeza" polar y una extensa "cola" no polar, la molécula de ácido biliar (abajo) es mucho más anfipática y se asemeja a un pequeño disco con la cara superior polar y la cara inferior no polar.

Los *ácidos cólico* y *quenodesoxicólico*, denominados **ácidos biliares primarios**, son los más importantes metabolitos del colesterol desde el punto de vista cuantitativo. Después de su biosíntesis casi todos ellos son activados con la coenzima A y luego se unen con la **glicina** o con el aminoácido no proteico **taurina**, un derivado de la cisteína (p. 174). Las acidoamidas así formadas reciben el nombre de **ácidos biliares conjugados**. Estas sustancias tienen un pK_a de ~4 (ácido glicocólico) o de ~2 (ácido taurocólico) y quedan disociadas como "**sales biliares**". Los ácidos biliares conjugados son aún más anfipáticos que los grupos primarios no conjugados.

Los ácidos desoxicólico y litocólico se forman en el intestino a partir de la partición enzimática, por acción de microorganismos, del grupo OH del C-7 (véase **B**). Por esa razón se denominan **ácidos biliares secundarios**.

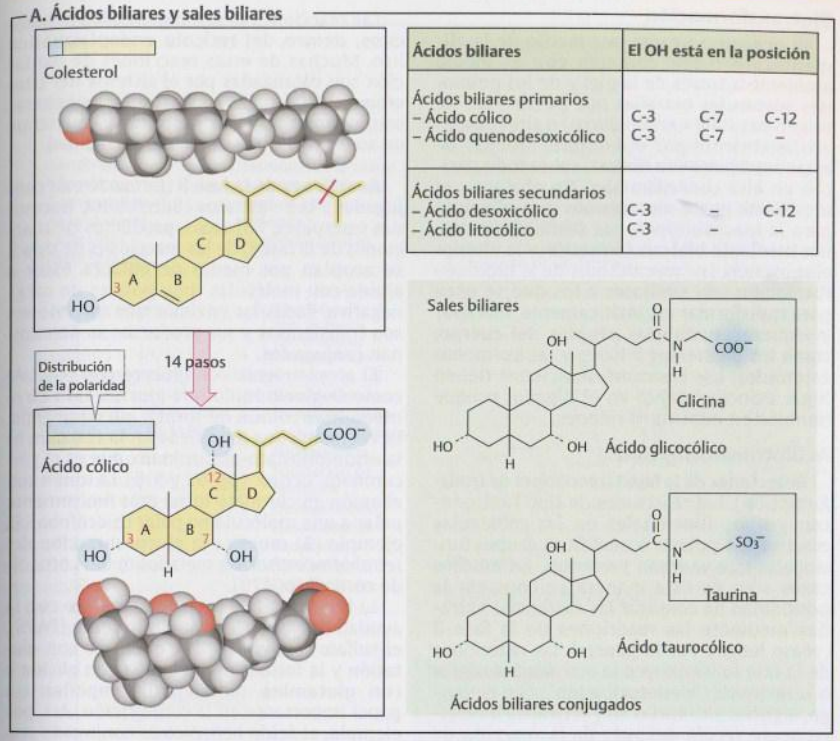
B. Metabolismo de las sales biliares

Los ácidos biliares se forman exclusivamente en las células hepáticas (véase **A**). El paso más lento de su biosíntesis es la hidroxilación en posición 7 por medio de la 7-α-*hidroxilasa* (véase más arriba). El ácido cólico y otros ácidos biliares inhiben esta reacción (*inhibición por producto final*). De esta manera, los ácidos biliares presentes en el hígado regulan la velocidad de degradación del colesterol.

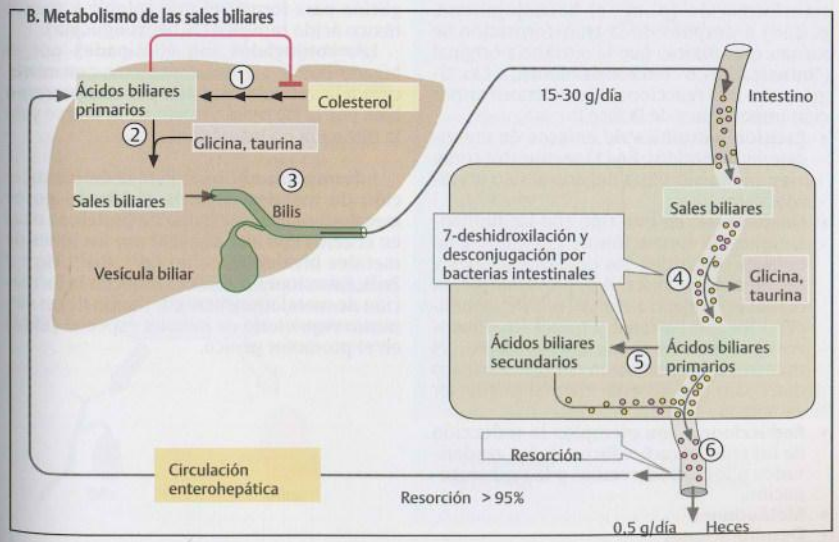
Antes de que los ácidos biliares abandonen el hígado, una gran parte de ellos es activada con CoA y luego conjugada con los aminoácidos *glicina* o *taurina* (**2**; cf. con **A**). Así, a partir del ácido cólico se forman los **ácidos glicocólico** y **taurocólico**. La bilis excretada por el hígado se espesa en la vesícula biliar por eliminación de agua (*vesícula biliar*; **3**).

Las bacterias intestinales producen enzimas que pueden transformar químicamente a las sales biliares (**4**). El enlace acidoamida de las sales se fragmenta y por deshidroxilación en el C-7 a partir de los ácidos biliares primarios se forman los ácidos biliares secundarios correspondientes (**5**). La mayor parte (> 95%) de los ácidos biliares del intestino son reabsorbidos en el íleon (**6**) y devueltos al hígado a través de la vena porta (**circulación enterohepática**). En el hígado, a partir de los ácidos biliares secundarios vuelven a formarse los primarios y de éstos, nuevas sales biliares. Por esa razón, de los 15-30 g de sales biliares que se liberan por día con la bilis, sólo se excreta alrededor de 0,5 g con la materia fecal. Esto corresponde aproximadamente a la neosíntesis diaria de colesterol.

Información adicional. El **colesterol** que se elimina con la bilis es muy poco hidrosoluble. Este producto forma micelas (p. 24) con los fosfolípidos y los ácidos biliares que lo mantienen en solución. Si se modifican las relaciones cuantitativas entre los fosfolípidos, los ácidos biliares y el colesterol pueden producirse **cálculos biliares**. Éstos están formados principalmente por colesterol precipitado (cálculos de colesterol), pero también pueden contener sales de Ca^{2+} de los ácidos biliares y de los pigmentos biliares (cálculos pigmentarios).



Ácidos biliares	El OH está en la posición		
Ácidos biliares primarios			
– Ácido cólico	C-3	C-7	C-12
– Ácido quenodesoxicólico	C-3	C-7	–
Ácidos biliares secundarios			
– Ácido desoxicólico	C-3	–	C-12
– Ácido litocólico	C-3	–	–



Biotransformación

El organismo capta por medio de la alimentación o por contacto con el medio ambiente a través de la piel y de los pulmones **sustancias extrañas** que pueden ser de origen natural (= *xenobióticas*) o sintetizadas artificialmente por el hombre. Muchas de estas sustancias son tóxicas, sobre todo si están en alta concentración. No obstante, el organismo posee mecanismos muy efectivos para la inactivación de las sustancias extrañas mediante **biotransformación** y la ulterior eliminación. Los mecanismos de la biotransformación son similares a los que se usan para transformar enzimáticamente, inactivar y excretar **sustancias propias del cuerpo**, como los pigmentos biliares y las hormonas esteroides. Las biotransformaciones tienen lugar principalmente en el hígado, aunque también en intestino y riñones.

A. Biotransformación

Reacciones de la fase I (*reacciones de transformación*). Las reacciones de tipo I introducen grupos funcionales en las moléculas reactivas no polares o modifican grupos funcionales que ya están presentes. En muchos casos sólo de esta manera se concreta la posibilidad de conjugar las sustancias extrañas mediante las reacciones de la fase II (véase luego). Por lo general, las reacciones de la fase I disminuyen la *actividad biológica* o la *toxicidad* (**"desintoxicación"**). Sin embargo, algunas sustancias son activadas biológicamente recién después de la reacción de transformación (p. ej., el benzo[a]pireno, p. 254) o después de la transformación se tornan más tóxicas que la sustancia original (**"intoxicación"** o **"envenenamiento"**). Las siguientes son reacciones de biotransformación importantes de la fase I:

- **Escisión hidrolítica** de enlaces de éteres, ésteres y péptidos. En (**1**) se muestra como ejemplo la hidrólisis del analgésico *acetilsalicilato*.
- **Oxidaciones**: de este tipo son las hidroxilaciones, la formación de epóxidos y de enlaces sulfóxidos, las desalquilaciones y las desaminaciones. Así, por ejemplo, el etanol es oxidado a etanal (p. 326), el benceno (benzol) a fenol y toluol (metilbenzol) y a ácido benzoico. El ejemplo (**2**) muestra la hidroxilación del psicofármaco diazepam que de esta manera puede ser excretado.
- **Reducciones**: son ejemplos la reducción de los enlaces carbonílicos, de los azoderivados y los nitroderivados y la deshalogenación.
- **Metilaciones**
- **Desulfuraciones**

Las reacciones tienen lugar en los hepatocitos, dentro del retículo endoplasmático liso. Muchas de estas reacciones de oxidación son catalizadas por el sistema del **citocromo P450** (p. 324). Estas monooxigenasas son inducidas por los sustratos y muestran, en su mayoría, una amplia especificidad.

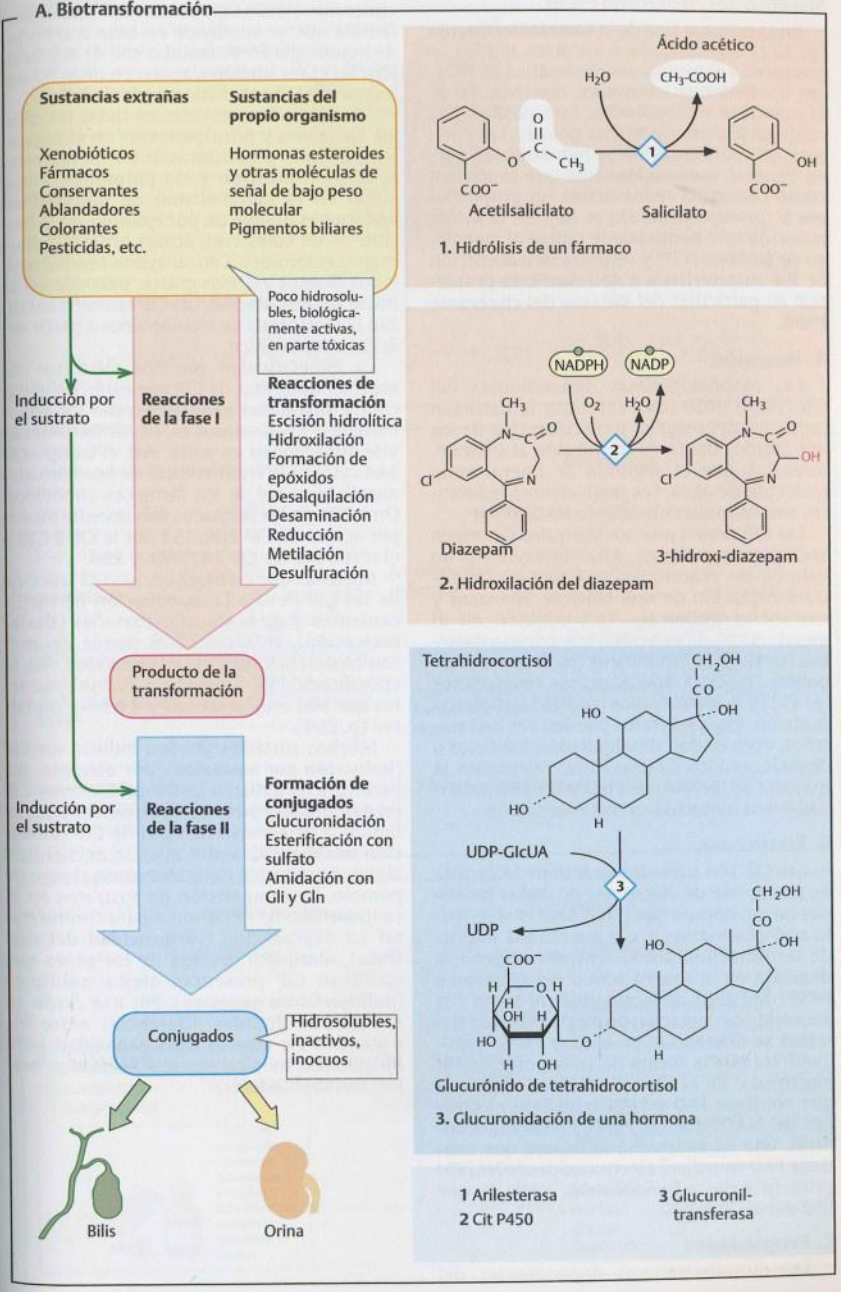
Reacciones de la fase II (*formación de conjugados*). Los sustratos (bilirrubina, hormonas esteroides, fármacos, productos de reacciones de la fase I) de las reacciones de tipo II se acoplan por medio de enlaces éster o amida con moléculas muy polares de carga negativa. Todas las enzimas que intervienen son transferasas y sus productos se denominan **conjugados**.

El acoplamiento con **glucuronato** (GlcUA) como *O*-glucurónido o *N*-glucurónido es el modo más común de formar un conjugado. La coenzima que interviene en la reacción es la uridindifosfato-glucuronato, que es el *glucuronato "activo"* (pp. 92 y 316). La unión con el anión glucuronato torna más fuertemente polar a una molécula no polar (hidrófoba). El ejemplo (**3**) muestra la glucuronización del *tetrahidrocortisol*, un metabolito del corticoide cortisol (p. 420).

La biosíntesis de los ésteres **sulfato** con la ayudad del *fosfoadenosín-fosfosulfato* (PAPS), el sulfato "activo" (p. 92), el enlace con **glutatión** y la formación de amida con **glicina** y con **glutamina** también desempeñan un papel importante en la conjugación. Así, por ejemplo, el ácido benzoico es conjugado con glicina para formar el más soluble y menos tóxico ácido hipúrico (*N*-benzoilglicina).

Los conjugados son eliminados por el hígado por la *vía biliar*, es decir, por excreción a la vesícula mediada por receptores; o bien por la *vía renal* a través de la sangre y de la filtración en los riñones.

Información adicional. Para la desintoxicación de metales pesados el hígado posee **metalotioneínas**, un grupo de proteínas ricas en cisteína con alta afinidad por los iones de metales bivalentes como **Cd^{2+}, Cu^{2+}, Hg^{2+}** y **Zn^{2+}**. Estos iones metálicos inducen la formación de metalotioneínas por medio de un *elemento regulatorio de metales* especial (ERM) en el promotor génico.



Sistema del citocromo P450

En la primera fase de la **biotransformación** (p. 322) en el hígado y en otros tejidos se produce la hidroxilación enzimática de enlaces lipofílicos que son poco reactivos desde el punto de vista químico. Esto posibilita la conjugación con sustancias polares. Las enzimas que participan en la hidroxilación son, en general, **monooxigenasas** que contienen como coenzima redox activa un grupo **Hemo b** (*protoporfirina IX*; p. 86). En la forma reducida este hemo puede unirse al *monóxido de carbono* (CO) y muestra una absorción de luz característica a 450 nm. Esta propiedad es particular del **sistema del citocromo P450.**

A. Reacción

Las monooxigenasas dependientes del citocromo P450 (**CIP**) catalizan la partición reductiva del **oxígeno** molecular. Uno de los dos átomos del O_2 es transferido al sustrato, mientras que el segundo se libera como molécula de agua. Los equivalentes reductores son suministrados desde **NADPH + H⁺**.

Las CIP tienen muchos sustratos de origen endógeno y exógeno. Ellas intervienen no sólo en las reacciones de fase I de la biotransformación de **xenobióticos, fármacos** y **sustancias químicas**, sino también en el metabolismo de **esteroles, hormonas esteroides** (p. 424), ácidos **biliares** (p. 320) y **eicosanoides** (p. 438), **ácidos grasos insaturados** (p. 153) y **ácido retinoico** (p. 44). Mediante la reacción, estos sustratos pueden ser hidroxilados, epoxidados, desalquilados, oxidados o deshalogenados. Gracias a esas reacciones, la mayoría de los sustratos aumentan su polaridad y ven mejorada su metabolización.

B. Estructura

Las CIP son parte integrante de la cadena de transporte de electrones de varias proteínas de membrana que están unidas al retículo endoplasmático y a la membrana interna de las mitocondrias. El sustrato oxígeno se deposita en el centro activo del **citocromo P450** (Cit P450), en hierro unido al hemo y es activado por captación de electrones. Los sistemas se diferencian en el RE y en las mitocondrias por la forma de transporte de los electrones. En el RE una *Cit-P450 reductasa* que contiene **FAD** y **FMN** transfiere electrones del NADPH al Cit P450. En las mitocondrias, una *adrenodoxina-reductasa* que contiene FAD transfiere electrones desde NADPH primero a dos **adrenodoxinas**, antes de que lleguen al Cit P450.

C. Propiedades

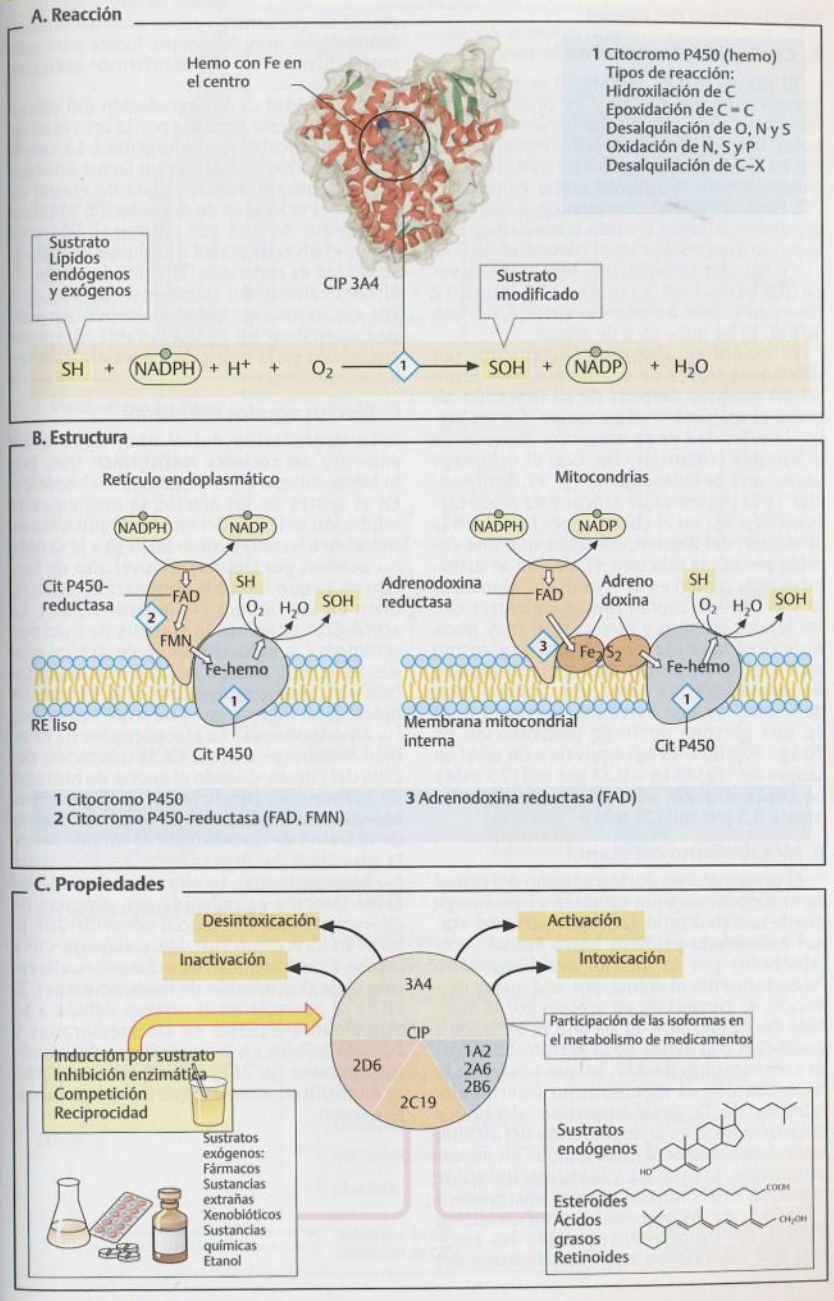
Las monooxigenasas dependientes del citocromo P450 (CIP) conforman una superfamilia que se subdivide en base a criterios de homología en 18 familias con 41 subfamilias. En el ser humano, aparecen unas 60 **isoformas de CIP** con distintas propiedades.

Las CIP están presentes en todas las células nucleadas y principalmente en el hígado, las glándulas productoras de hormonas esteroides, el intestino y los pulmones. Participan en el metabolismo de **metabolitos endógenos** lipofílicos, por ejemplo, en la biosíntesis de colesterol, ácidos biliares y hormonas esteroides. Con su ayuda son hidroxilados alcanos y ácidos grasos, para que así se inicie su degradación. Las CIP también catalizan la biosíntesis de eicosanoides a partir del ácido araquidónico.

La especificidad por los sustratos de muchas isoformas de CIP que están dirigidas contra **sustancias exógenas** como los xenobióticos y los fármacos es, en cambio, menor y se superponen en parte. Así, el isotipo **CIP 3A4** cataliza la transferencia de aproximadamente la mitad de los fármacos conocidos. Otro 20% de los fármacos son transformados por acción de **CIP 2D6**, 15% por la **CIP 2 C19** y el resto, por las **CIP 1A2, 2A6** y **2B6.**

Mientras que en muchos casos la reacción de las CIP lleva a la **inactivación** de medicamentos y de sustancias extrañas (**desintoxicación**), en otros casos puede generar combinaciones tóxicas (**intoxicación**). Así, la epoxificación de aromáticos forma productos que son muy reactivos y a menudo tóxicos (p. 254).

Muchos sustratos pueden inducir sus CIP (**inducción por sustratos**), por ejemplo, los barbitúricos inducen la CIP 3A4 y otras CIP emparentadas. Otras combinaciones pueden inhibir a determinados tipos de CIP (**inhibición enzimática**); entre ellas se encuentran algunos productos naturales como el jugo de pomelo. La **competición** de sustratos en el centro activo de la CIP sirve para contrarrestar su degradación (**reciprocidad del sustrato**). Alrededor del 40% de los genes que codifican CIP presentan alelos múltiples (**polimorfismo genético**). Por esa razón se encuentran grandes diferencias entre los pacientes en cuanto a su capacidad para metabolizar medicamentos (*"buenos"* y *"malos" metabolizadores*).



Metabolismo del etanol

A. Contenido de etanol en la sangre

El **etanol** (EtOH, "alcohol") se encuentra presente en las frutas y es producido en mínimas cantidades por las bacterias intestinales. Las bebidas alcohólicas contienen etanol en concentraciones mucho más altas, que generalmente se indican como volúmenes (%). Para calcular el consumo de alcohol y la alcoholemia tiene sentido transformar este valor en gramos de etanol (densidad 0,79 kg · L^{-1}). Así, por ejemplo, una botella de cerveza (0,5 L con 4 vol. %) contiene 20 mL = 16 g de etanol, una botella de vino (0,7 L con 12 vol. %) 84 mL = 66 g de etanol.

El etanol se absorbe rápidamente por difusión a través de las membranas. Entre 60-90 minutos después de su ingestión alcanza el máximo **nivel en sangre**. Sin embargo, *la velocidad de su absorción* depende de diferentes circunstancias. Con el estómago vacío, una bebida caliente (p. ej., un "ponche") y la presencia de azúcar y de ácido carbónico (p. ej., en el champagne) favorecen la absorción del alcohol, mientras que una comida pesada la dificulta. El alcohol se distribuye muy rápido en el organismo, el músculo y el cerebro captan mucho, mientras que los tejidos adiposo y óseo captan muy poco. Aproximadamente el 70% del organismo está a disposición del etanol como **espacio de distribución**. La absorción rápida y total del etanol de una botella de cerveza (16 g) en una persona de 70 kg (distribución en 70 kg · 70/100 = 49 kg) equivale a un nivel en sangre de 16g/49 kg = 0,33 por mil (7,2 mM). La **concentración letal** es de aproximadamente 3,5 por mil (76 mM).

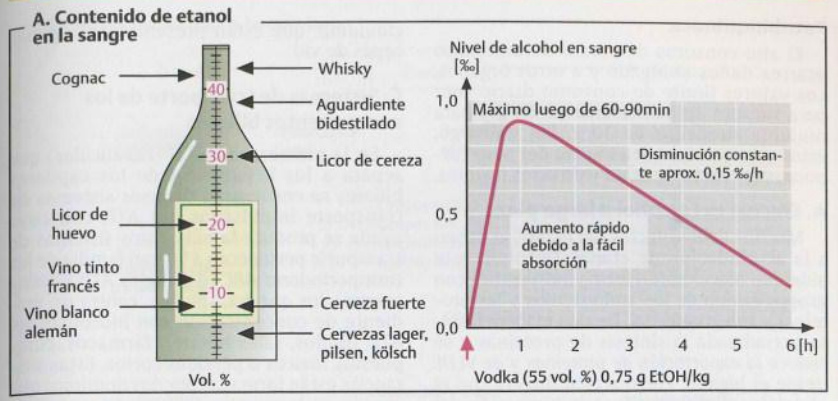
B. Metabolismo del etanol

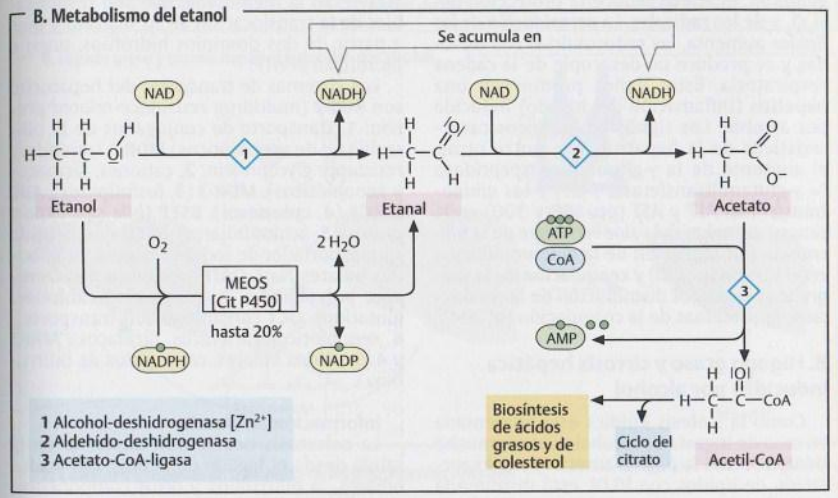
El principal sitio de degradación del etanol es el hígado, aunque también el estómago puede metabolizarlo. La mayor parte del **etanol** es oxidada primero hasta **etanal** (acetaldehído) por la *alcohol deshidrogenasa*. Posteriormente el etanal, por una nueva oxidación, es convertido en acetato por la *aldehído deshidrogenasa*. El acetato es activado a **acetil-CoA** con ayuda de la *acetato-CoA-ligasa* con consumo de ATP, lo que posibilita la conexión con el metabolismo intermedio. Además de la deshidrogenasa alcohólica citoplasmática, en la degradación del alcohol intervienen otras enzimas, aunque en menor proporción: la catalasa, y la enzima inducible conocida como *alcohol oxidasa microsómica* ("**MEOS**", de *Microsomal Etanol-Oxidizing System*, CIP especial 2E1; p. 324). Las enzimas que intervienen en el metabolismo del etanol se encuentran como isoenzimas con propiedades muy diferentes. Existe para este metabolismo un polimorfismo genético heredable.

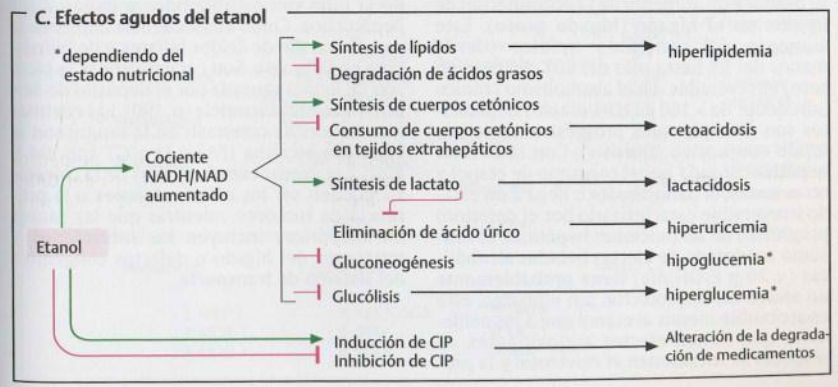
La velocidad de la degradación del etanol en el hígado está limitada por la actividad de la enzima alcohol deshidrogenasa. La cantidad disponible de NAD^+ es un factor limitante. Con concentraciones bajas de etanol se alcanza la velocidad de degradación máxima (alrededor de 0,15 por mil/hora). Por esta razón, el nivel de etanol disminuye cuando la velocidad es constante (cinética de orden 0). El valor calórico del etanol es de 29,4 kJ · g^{-1}. Por ese motivo las bebidas alcohólicas pueden contribuir en forma notable al aporte energético en la nutrición, especialmente en los alcohólicos.

C. Efectos agudos del etanol

La degradación del alcohol lleva a un aumento del **cociente NADH/NAD^+** que, por lo tanto, influye en el metabolismo hepático. En el centro de los efectos se encuentra la inhibición del ciclo del citrato. El piruvato es reducido a lactato y como tal llega a la sangre (→ **acidosis por lactato**). El nivel alto de lactato en sangre inhibe la eliminación de ácido úrico en los riñones (→ **hiperuricemia**). La acetil-CoA aumenta la síntesis de cuerpos cetónicos (→ **cetoacidosis**) y de ácidos grasos. Al mismo tiempo se inhibe la degradación de ácidos grasos. Aumenta la síntesis de lípidos y su ingreso en el torrente sanguíneo (→ **hiperlipidemia**). La gluconeogénesis también disminuye a causa de la inhibición del ciclo del citrato. Cuando el aporte de hidratos de carbono es insuficiente se llega a una **hipoglucemia**. Si, en cambio, existe aporte de hidratos de carbono, por la inhibición de la glucólisis la degradación es deficiente (→ **hiperglucemia**). La alta concentración de EtOH también es reducida por sistemas de citocromo P450, en especial por el CIP 2E1. El EtOH induce como sustrato a diversas CIP e inhibe simultáneamente a éstas (→ **alteración de la degradación de medicamentos**). El EtOH se acumula en el cerebro debido a su propiedad anfipática en las membranas y además influye en los receptores de neurotransmisores (p. 362). Los efectos del **GABA** se intensifican mientras que los del **glutamato** decaen.







Patobioquímica

El alto consumo de etanol durante años acarrea daños al hígado y a otros órganos. Los valores límite de consumo diario son: para varones aproximadamente 60 g y para mujeres alrededor de 30 g. Sin embargo, estos valores dependen mucho del peso corporal, del estado de salud y de otros factores.

A. Efectos del alcohol a largo plazo

Muchos de los efectos del etanol se deben a la acumulación de **etanal**. Después, este aldehído reacciona en forma inespecífica con grupos amino de los aminoácidos y las proteínas y con grupos tiol. De esta manera resulta perjudicada la síntesis de proteínas y se reduce la *exportación de proteínas y de VLDL* desde el hígado. Por reacción directa con el *glutatión*, el etanal reduce la protección del H_2O_2 y de los radicales. La *peroxidación de los lípidos* aumenta, las mitocondrias son dañadas y se produce un desacople de la cadena respiratoria. Estos daños promueven una **hepatitis** (inflamación del hígado) inducida por alcohol. Los signos bioquímicos característicos de la hepatitis son, entre otros, el aumento de la *γ-glutamiltranspeptidasa* (= γ-glutamiltransferasa, γ-GT) y las *aminotransferasas ALT* y *AST* (pp. 168 y 300) en la sangre, aumento del valor en sangre de la **bilirrubina** por reducción de la glucuronidación en el hígado (p. 190) y **coagulación de la sangre** más lenta por disminución de la producción de proteínas de la coagulación (p. 294).

B. Hígado graso y cirrosis hepática inducidos por alcohol

Como la síntesis lipídica está aumentada en caso de ingesta de alcohol durante mucho tiempo (véase la página anterior) y la exportación de lípidos con VLDL está disminuida se produce un aumento de la acumulación de lípidos en el hígado (**hígado graso**). Este aumento del contenido lipídico (desde menos del 5% hasta más del 50% del peso en seco) es reversible. En el alcoholismo crónico (alrededor de > 160 g EtOH/día) los hepatocitos son reemplazados progresivamente por tejido conjuntivo (**fibrosis**). Con la **cirrosis hepática** causada por el consumo de etanol y otras noxas, el daño hepático llega a un estado irreversible caracterizado por el deterioro progresivo de las funciones hepáticas. El consumo moderado de ciertas bebidas alcohólicas (< 20 g EtOH/día) tiene probablemente un efecto cardioprotector. Sin embargo, éste es atribuible menos al etanol que a los *polifenoles* que tienen efectos antioxidantes. Al respecto se mencionan el *resveratol* y la *procianidina*, que están presentes en algunas cepas de vid.

C. Sistemas de transporte de los componentes biliares

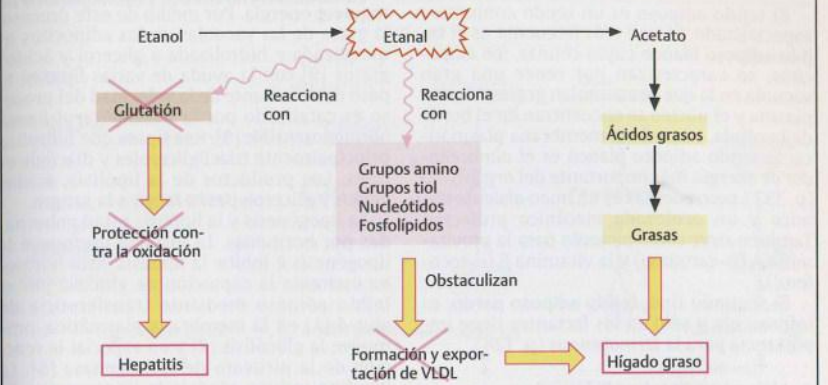
En la membrana apical (canalicular) que separa a los hepatocitos de los capilares biliares se encuentran diversos sistemas de transporte impulsados por ATP, con cuya ayuda se produce la bilis. Estos sistemas de transporte pertenecen a la gran familia de los *transportadores ABC* (del inglés *ATP binding casette*), los que transportan, contra un gradiente de concentración con hidrólisis del ATP, lípidos, sales biliares, fármacos, compuestos tóxicos o péptidos cortos. Estas sustancias están formadas por dos dominios que atraviesan la membrana, que son responsables de la translocación de su sustrato y que, a partir de dos dominios hidrófilos, unen e hidrolizan el ATP.

Los sistemas de transporte del hepatocito son **MRP2** (*multidrug resistance-related protein;* **1**, transporte de conjugados de la bilirrubina y de xenobióticos) **MDR-1** (*multidrug resistance glycoprotein;* **2,** cationes, fármacos y xenobióticos), **MDR-3** (**3**, fosfolípidos), **ABC G5/G8** (**4**, colesterol), **BSEP** (*bile salt export protein*; **5**, ácidos biliares), **NTCP** (polipéptido cotransportador de sodio-taurocolato); **6**, ácidos biliares/Na^+), **OATP** (*organic anion transport polypeptide*; **7**, bilirrubina, aniones/glutatión), **OCT** (organic cation transporter; **8**, xenobióticos catiónicos, fármacos), **MRP3** y **4** (**9**, ácidos biliares, conjugados de bilirrubina).

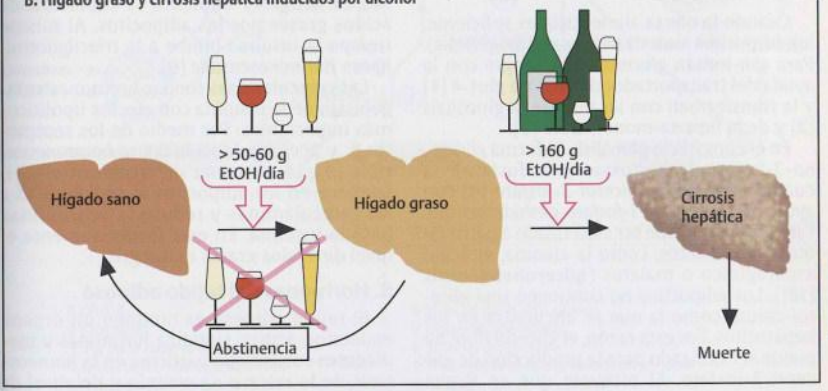
Información adicional.

La **colestasis** ocurre por trastorno en la salida desde el hígado de la bilis. Los ácidos biliares, la bilirrubina y otros componentes de la bilis son así retenidos y dañan a los hepatocitos. Como consecuencia aumenta la concentración de ácidos biliares y de bilirrubina en la sangre. Son características la picazón de la piel causada por el depósito de ácidos biliares y la ictericia (p. 190). Las enzimas marcadoras de colestasis en la sangre son la fosfatasa alcalina (FA) y la γ-GT (pp. 94 y 300). Las *causas extrahepáticas* de la colestasis pueden ser los **cálculos biliares** o la presencia de tumores, mientras que las *causas intrahepáticas* incluyen las infecciones y trastornos del hígado o defectos congénitos del **sistema de transporte**.

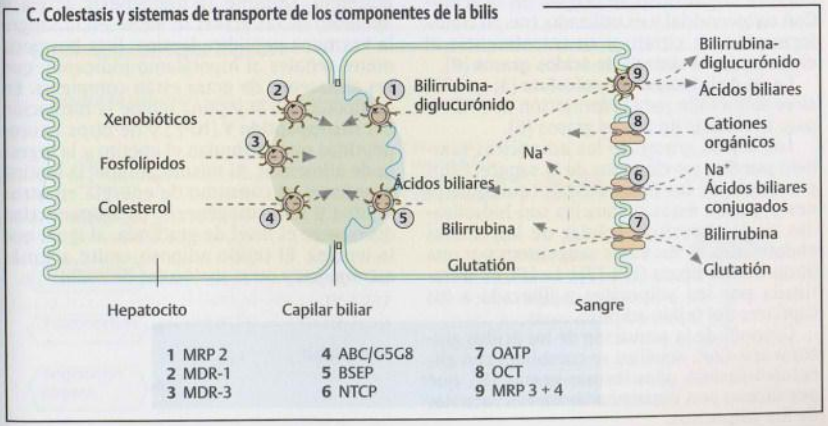
A. Efectos del alcohol a largo plazo



B. Hígado graso y cirrosis hepática inducidos por alcohol



C. Colestasis y sistemas de transporte de los componentes de la bilis



Funciones

El tejido adiposo es un tejido conjuntivo especializado. El tipo más frecuente es el **tejido adiposo blanco** cuyas células, los *adipocitos*, se caracterizan por tener una gran vacuola en la que se acumulan grasas. El citoplasma y el núcleo se encuentran en el borde de la célula, cerca de la membrana plasmática. El tejido adiposo blanco es el *almacenador de energía* más importante del organismo (p. 332), pero además es un buen *aislante térmico* y un *acolchado mecánico protector*. También sirve como *almacén* para la provitamina A (β–caroteno) y la vitamina E (α-tocoferol).

El segundo tipo, **tejido adiposo pardo**, es infrecuente y sólo en los lactantes tiene importancia para la *termogénesis* (p. 124).

A. Lipogénesis y lipólisis en los adipocitos

Cuando la oferta alimenticia es suficiente, los adipocitos sintetizan grasas (lipogénesis). Para eso toman *glucosa* de la sangre con la ayuda del transportador de glucosa glut-4 [**1**] y la transforman con las vías de la glucólisis [**2**] y de la hexosa-monofosfato [**3**].

En el curso de la **glucólisis** se forma *gliceron-3-fosfato* (dihidroxiacetona-fosfato), la cual es reducida a *glicerol-3-fosfato* [**4**] con ayuda de la *glicerol-3-fosfato-deshidrogenasa*. Éste también puede ser sintetizado a partir de otros metabolitos, como la alanina, el ácido asparagínico o malatos (**gliceroneogénesis** [**10**]). Los adipocitos no contienen una *glicerol-cinasa* como la que se encuentra en los hepatocitos. Por esta razón, el glicerol libre no puede ser utilizado para la producción de glicerol-3-fosfato. El piruvato que se forma durante la glucólisis se origina en la acetil-CoA mitocondrial y es utilizado, tras su transformación en citrato y su transferencia al citosol, para la **síntesis de ácidos grasos** [**6**].

La vía de la **hexosa-monofosfato** [**3**] (p. 132) sirve sobre todo para la formación de *NADPH* para la síntesis de ácidos grasos [**6**].

Los *ácidos grasos* de los adipocitos también pueden ser captados de la sangre. Éstos provienen de las lipoproteínas (quilomicrones y VLDL); estas sustancias son hidrolizadas en la superficie celular de las células endoteliales de los vasos sanguíneos por una lipoproteína-lipasa (LPL [**7**]). La LPL es sintetizada por los adipocitos y liberada a los capilares del tejido adiposo.

Después de la activación de los ácidos grasos a acil-CoA, aquéllos se combinan con glicerol-3-fosfato para formar grasas [**8**], que por último son almacenadas en las vacuolas de los adipocitos.

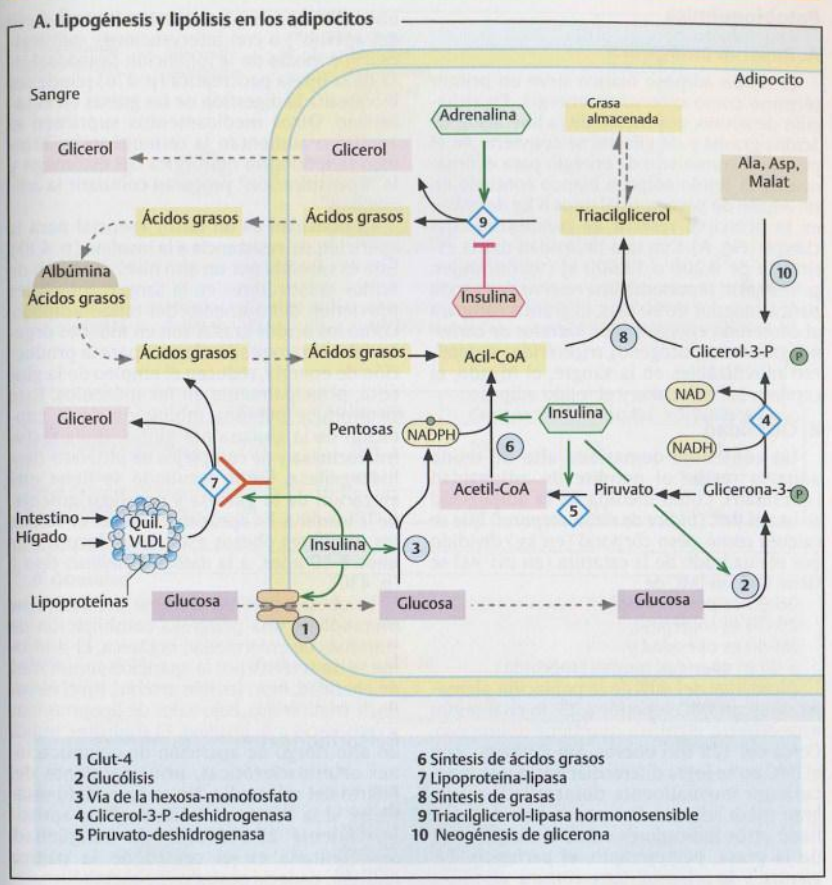
La **lipólisis** se produce cuando el cuerpo requiere energía. Por medio de este proceso, la grasa de las vacuolas de los adipocitos es movilizada e hidrolizada a glicerol y ácidos grasos [**9**] con la ayuda de varias lipasas. El paso determinante de la velocidad del proceso es catalizado por la *triacilglicerol-lipasa hormonosensible* [**9**], una lipasa que hidroliza principalmente triacilgliceroles y diacilgliceroles. Los productos de la lipólisis, ácidos grasos y glicerol, pasan luego a la sangre.

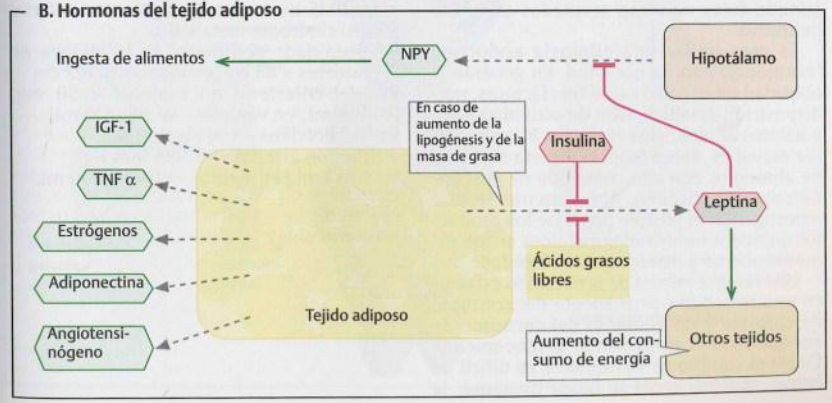
La lipogénesis y la lipólisis están gobernadas por hormonas. La **insulina** promueve la lipogénesis e inhibe la lipólisis. Esta hormona estimula la captación de glucosa por el tejido adiposo mediante transferencia de glut-4 [**1**] en la membrana plasmática, promueve la glucólisis [**2**] y en especial la reacción de la piruvato-deshidrogenasa [**5**]. La insulina induce además la lipoproteína-lipasa (LPL) [**7**] y así reduce el contenido de grasas en sangre y aumenta la captación de ácidos grasos por los adipocitos. Al mismo tiempo la insulina inhibe a la *triacilglicerol-lipasa hormonosensible* [**9**].

Las **catecolaminas** son las hormonas antagonistas de la insulina con efectos lipolíticos más importantes. Por medio de los receptores β_1 y β_2 estimulan a la *lipasa hormonosensible* [**9**]. La *hormona de crecimiento* (GH) favorece en los adipocitos la sensibilidad a las catecolaminas y reduce la sensibilidad para la insulina. En esta forma aumenta el nivel de ácidos grasos en sangre.

B. Hormonas del tejido adiposo

El tejido adiposo es también un órgano endocrino activo; sintetiza hormonas y mediadores con los que participa en la homeostasis de la *reserva de energía* y *del nivel de glucemia*. Durante la lipogénesis activa y aumento de las grasas se vierte en la sangre la hormona peptídica **leptina**. Esta hormona emite señales al hipotálamo indicando que los almacenes de grasa están completos. En el hipotálamo la leptina inhibe la formación del **neuropéptido Y** (NPY) y de otros neuropéptidos que estimulan el apetito y la ingesta de alimentos. Al mismo tiempo, la leptina promueve el consumo de energía en otros tejidos y la termogénesis. La **adiponectina** disminuye el nivel de glucemia, al igual que la leptina. El tejido adiposo emite además **estrógenos** y otras moléculas de señal.





Patobioquímica

A. Reserva energética

El tejido adiposo blanco sirve en primer término como reserva de energía. En situación de ayuno, por medio de la liberación de ácidos grasos y de glicerol se convierte en el principal suministro de energía para el organismo. El tejido adiposo blanco contiene en un adulto de peso normal unos 8 kg de grasa; es la principal *reserva de combustible* del cuerpo (**Fig. A**). Con una necesidad diaria estimada de 9.200 o 12.600 kJ (varón/mujer, p. 382) esto representa una *reserva de energía* para alrededor de 30 días. El gráfico compara el contenido energético de *hidratos de carbono* (glucosa o glucógeno), *triglicéridos* y *proteínas* movilizables en la sangre, el hígado, el cerebro, los músculos y el tejido adiposo.

B. Obesidad

Un contenido demasiado alto de tejido adiposo recibe el nombre de adiposidad (obesidad). Como medida de la adiposidad se usa el **IMC** (*índice de masa corporal*) que se calcula como peso corporal (en kg) dividido por el cuadrado de la estatura (en m). Así se tiene que un IMC de

20-25 es *peso normal*,
25-30 es *sobrepeso*,
30-40 es *obesidad* y
> 40 es *obesidad masiva* (mórbida).

Alrededor del 40% de la población alemana tiene un IMC superior a 25, lo cual según este criterio significa que tiene sobrepeso. Cerca del 12% son obesos. Sin embargo, con el IMC no se logra diferenciar entre una musculatura inusualmente desarrollada y una gran masa adiposa. Por eso se han desarrollado otros indicadores sobre la distribución de la grasa, por ejemplo, el *perímetro del vientre* y *la relación entre cintura y cadera*, aunque éstos no están aceptados en forma definitiva.

Es raro hallar una etiología endocrina (hormonal) para la obesidad. En general, la obesidad tiene como causa tres factores: predisposición genética, falta de actividad física y hábitos alimenticios erróneos. El responsable mayor es, sobre todo, la ingesta sin freno de alimentos con alto contenido de grasas e hidratos de carbono. Actualmente se está investigando el posible papel de los productos químicos industriales incluidos en los alimentos como generadores de obesidad.

Una terapia exitosa de la obesidad establece una reducción permanente del consumo de calorías y un aumento del consumo de energía basado en aumentar el movimiento. Como el cambio de costumbres es difícil de lograr, muchas veces se busca disminuir la obesidad con medicamentos ("supresores del apetito") o con intervenciones quirúrgicas. Por medio de la inhibición farmacológica de la lipasa pancreática (p. 276) puede ser bloqueada la digestión de las grasas en el intestino. Otros medicamentos suprimen el apetito o aumentan la termogénesis. También la reducción quirúrgica del estómago y la "lipoaspiración" procuran combatir la adiposidad.

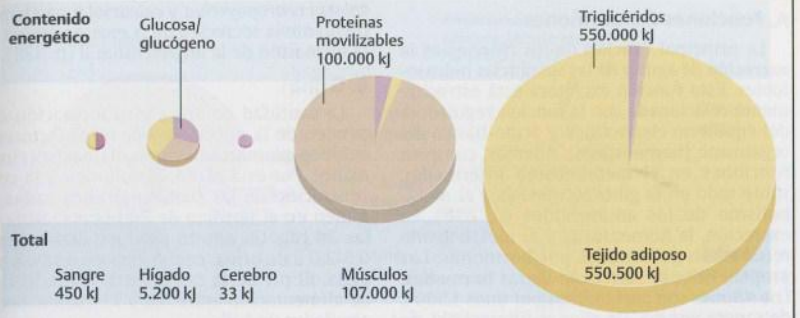
La obesidad es un factor esencial para la aparición de **resistencia a la insulina** (p. 430). Ésta es causada por un alto nivel duradero de ácidos grasos libres en la sangre, los cuales provienen del aumento del tejido adiposo. Como los ácidos grasos son en muchos órganos el sustrato predominante para la producción de energía, reducen el empleo de la glucosa, principalmente en los músculos. Esto se produce por una inhibición de la captación de la glucosa por glut-4, de la fosfofructocinasa y de complejos de piruvato-deshidrogenasa. Como resultado se tiene una elevación de la glucosa y secundariamente, de la insulina. En aproximadamente el 40% de los pacientes obesos esto lleva, después de unos 5-10 años, a la *diabetes mellitus tipo 2* (p. 430).

La obesidad es un síntoma del **síndrome metabólico**, una peligrosa combinación de síntomas de enfermedad orgánica. El síndrome se caracteriza por la aparición simultánea de *obesidad, hipertensión arterial, nivel elevado de triglicéridos*, bajo valor de lipoproteínas y *resistencia a la insulina*. El síndrome indica un alto riesgo de aparición de complicaciones arterioscleróticas, principalmente del infarto del miocardio. No se ha podido establecer si la "*Venus de Willendorf*" de aproximadamente 25.000 años de antigüedad, representada en el centro de la página opuesta, padecía el síndrome metabólico.

La OMS menciona los siguientes *criterios* para el síndrome metabólico:

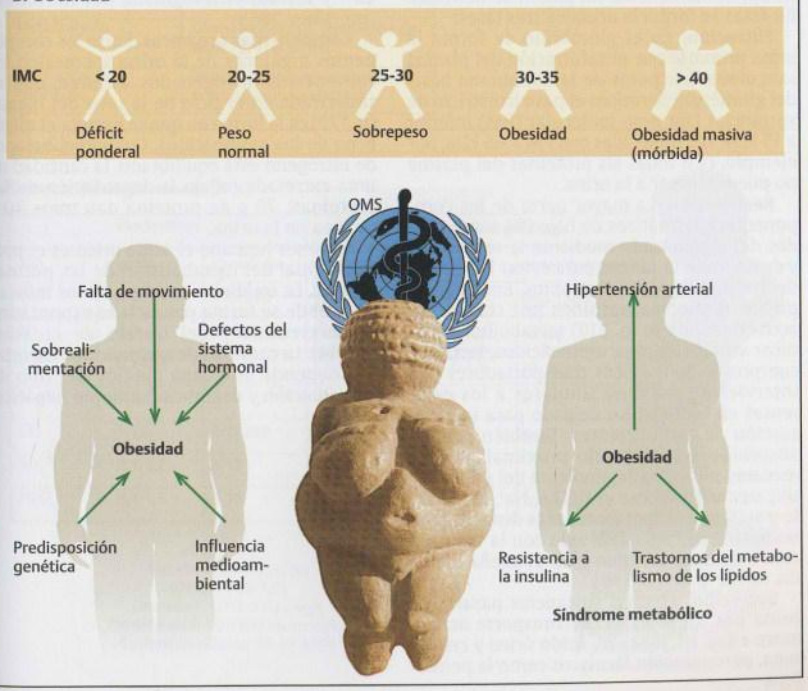
1. Obesidad: perímetro de la cintura en mujeres > 88 cm, en varones > 102 cm
2. HDL-colesterol en mujeres < 50 mg/100 mL, en varones < 40 mg/100 mL
3. Triglicéridos > 150 mg/100 mL
4. Presión arterial > 130/85 mm Hg
5. Glucemia en ayunas > 110 mg/100 mL

A. Reserva energética



	Sangre	Hígado	Cerebro	Músculos	Tejido adiposo
Glucosa/glucógeno	55%	30%	100%	5%	0,6%
Lípidos	45%	40%	0%	2%	99%
Proteínas	0%	30%	0%	93%	0,4%

B. Obesidad



Funciones

A. Funciones de los riñones

La principal función de los riñones es la **excreción** de agua y de las sustancias hidrosolubles. Esta función excretora está estrechamente relacionada con la función reguladora del equilibrio electrolítico y ácido-básico del organismo (**homeostasis**). Además, cumplen funciones en el **metabolismo intermedio**, sobre todo en la gluconeogénesis y el metabolismo de los aminoácidos (p. 338). La excreción, la homeostasis y el metabolismo renal están gobernados por hormonas. Los propios riñones sintetizan varias **hormonas**. Los riñones son perfundidos por unos 1.500 L de sangre por día. De ellos se filtran 180 L de *orina primaria*. La reabsorción del agua reduce notablemente el volumen de orina primaria, que es concentrada hasta alrededor de 1/100 del volumen inicial.

La unidad funcional del riñón es la **nefrona**, que está formada por los corpúsculos renales de Malpighi (cápsula de Bowman y glomérulo renal), el túbulo proximal, el asa de Henle y el túbulo distal que desemboca en el tubo colector. Cada riñón humano contiene aproximadamente un millón de nefronas. En éstas se forma la orina en tres fases:

Filtración. En el glomérulo se forma la *orina primaria* por ultrafiltración del plasma sanguíneo. Los poros de la membrana basal del glomérulo permiten el paso irrestricto de sustancias con peso molecular (PM) inferior a 15 kDa. Las moléculas con PM > 65 kDa, por ejemplo, casi todas las proteínas del plasma no pueden pasar a la orina.

Reabsorción. La mayor parte de los componentes plasmáticos de bajo PM son retirados del ultrafiltrado mediante la reabsoción y devueltos a la sangre, para evitar la pérdida de metabolitos y de electrolitos. En el túbulo proximal son reabsorbidos por transporte activo secundario (p. 210) metabolitos orgánicos varios (glucosa, aminoácidos, lactato y cuerpos cetónicos). Los transportadores que intervienen son muy similares a los existentes en el intestino delgado para la reabsorción de los nutrientes. También son reabsorbidos en el túbulo proximal, por un mecanismo activo dependiente del ATP (activo), sustancias como el HCO_3^-, Na^+, K^+, fosfato y sulfato. Los segmentos más distales de la nefrona cumplen sobre todo con la reabsorción adicional del agua y en pequeña medida, de Na^+ y Cl^- (p. 336).

Secreción. Algunas sustancias pasan a la orina por un proceso de *transporte activo*, entre ellas: H^+, iones K^+, ácido úrico y creatinina, pero también fármacos como la penicilina.

Hormonas. Los riñones producen las hormonas *eritropoyetina* y *calcitriol* y participan mediante la secreción de la enzima *renina* en la formación de la *angiotensina II* (p. 338).

B. Orina

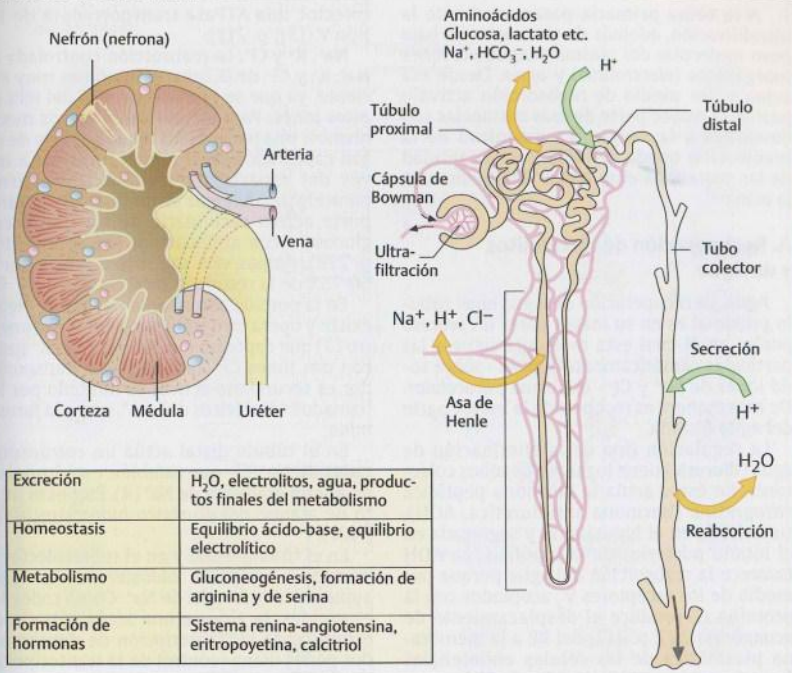
La cantidad de orina y su formación dependen de la nutrición y de otros factores y exhiben un marcado ritmo día/noche (circadiano). Por esta razón, el volumen y la concentración de las sustancias eliminadas se miden en el término de 24 horas ("orina de las 24 h"). Un adulto produce diariamente 0,5-2,0 L de orina, compuesta en un 95% por agua. El pH de la orina varía según el tipo de alimentación entre 4,8 y 7,5 (valor medio alrededor de 5,8).

Electrolitos. En la orina se encuentran principalmente los *cationes* Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} y NH_4^+ así como los aniones Cl^-, SO_4^{2-} y HPO_4^{2-}, además de otros iones en cantidades mínimas. El Na^+ y el Cl^- constituyen alrededor de 2/3 de todos los electrolitos en la orina final. En las heces el Ca^{2+} y el Mg^{2+} se encuentran en cantidad todavía mayor. En la acidosis puede aumentar mucho la excreción de NH_4^+ (p. 338). La excreción de Na^+, K^+, Ca^{2+} y fosfato está regulada por hormonas (pp. 336 y 386).

Componentes orgánicos. Entre los componentes orgánicos de la orina sobresalen los compuestos nitrogenados. La **urea**, que es sintetizada en el ciclo de la urea del hígado (p. 172) es la forma en que se excreta el nitrógeno de los aminoácidos. Cuando el balance de nitrógeno está equilibrado, la cantidad de urea excretada refleja la degradación de las proteínas: 70 g de proteína dan unos 30 g de urea en la orina.

En el ser humano el **ácido úrico** es el producto final del metabolismo de las purinas (p. 180). La **creatinina** proviene de los músculos, donde se forma por ciclado espontáneo de la creatina y del fosfato de creatina (p. 344). La cantidad de **aminoácidos** excretados depende en buena medida del tipo de alimentación y del funcionamiento hepático.

A. Funciones de los riñones



Excreción	H_2O, electrolitos, agua, productos finales del metabolismo
Homeostasis	Equilibrio ácido-base, equilibrio electrolítico
Metabolismo	Gluconeogénesis, formación de arginina y de serina
Formación de hormonas	Sistema renina-angiotensina, eritropoyetina, calcitriol

B. Orina

Composición de la orina de 24 h

Electrolitos			Sustancias orgánicas		
Ión	g/día	mmol/día	Sustancia	g/día	mmol/día (como N)
Na^+	4-6	175-260	Urea	20-35	650-1200
K^+	2-3	50-75	Ácido úrico	0,4-0,8	10-20
Ca^{2+}	0,1-0,4	2,5-10	Creatinina	0,6-1,8	10-30
Mg^{2+}	0,2	8	Aminoácidos	< 1	< 10
Cl^-	5-10	140-280	NH_4^+	0-1	0-50
SO_4^{2-}	0,8-1,2	8-12			
HPO_4^{2-}	0,7-1,5	7-15	*N* total	–	700-1300

Volumen: 0,5-2,0 L/día
pH: 5,8 (4,8-7,5)
Densidad: 1,015-1,022 kg/L
Osmolalidad: 50-1300 mosmol/kg
Sustancias sólidas: 50-72 g/día

Además, pequeñas cantidades de azúcares, ácidos orgánicos, derivados pirrólicos, esteroides, mucina y enzimas

Excreción de electrolitos

A la orina primaria pasan mediante la ultrafiltración, además de sustancias de bajo peso molecular del plasma sanguíneo, iones inorgánicos (*electrolitos*) y *agua*. Desde esa orina y por medio de reabsorción activa o pasiva, la mayor parte de esas sustancias son devueltas a la sangre. La magnitud de la reabsorción queda definida por la cantidad de las sustancias eliminadas finalmente con la orina.

A. Recuperación de electrolitos y de agua

Agua. La recuperación del agua en el túbulo proximal es en su mayor parte un *proceso pasivo* en el cual esta molécula sigue a las partículas osmóticamente activas –sobre todo iones de Na^+ y Cl^-– en forma *paracelular*. De esta manera es recuperada la mayor parte del agua filtrada.

La regulación fina de la eliminación de agua (**diuresis**) tiene lugar en los tubos colectores. En éstos actúa la hormona peptídica *vasopresina* (hormona antidiurética, ADH), sintetizada en el hipotálamo y segregada en el lóbulo posterior de la hipófisis. La ADH favorece la reabsorción del agua porque por medio de los receptores V_2 acoplados con la proteína G, produce el desplazamiento de *acuaporina* 2 (7. p. 212) del RE a la membrana plasmática de las células endoteliales (translocación, p. 100). La falta de ADH causa el cuadro patológico llamado *diabetes insípida*, en el cual se produce un fuerte aumento de la diuresis hasta 30 L de orina por día.

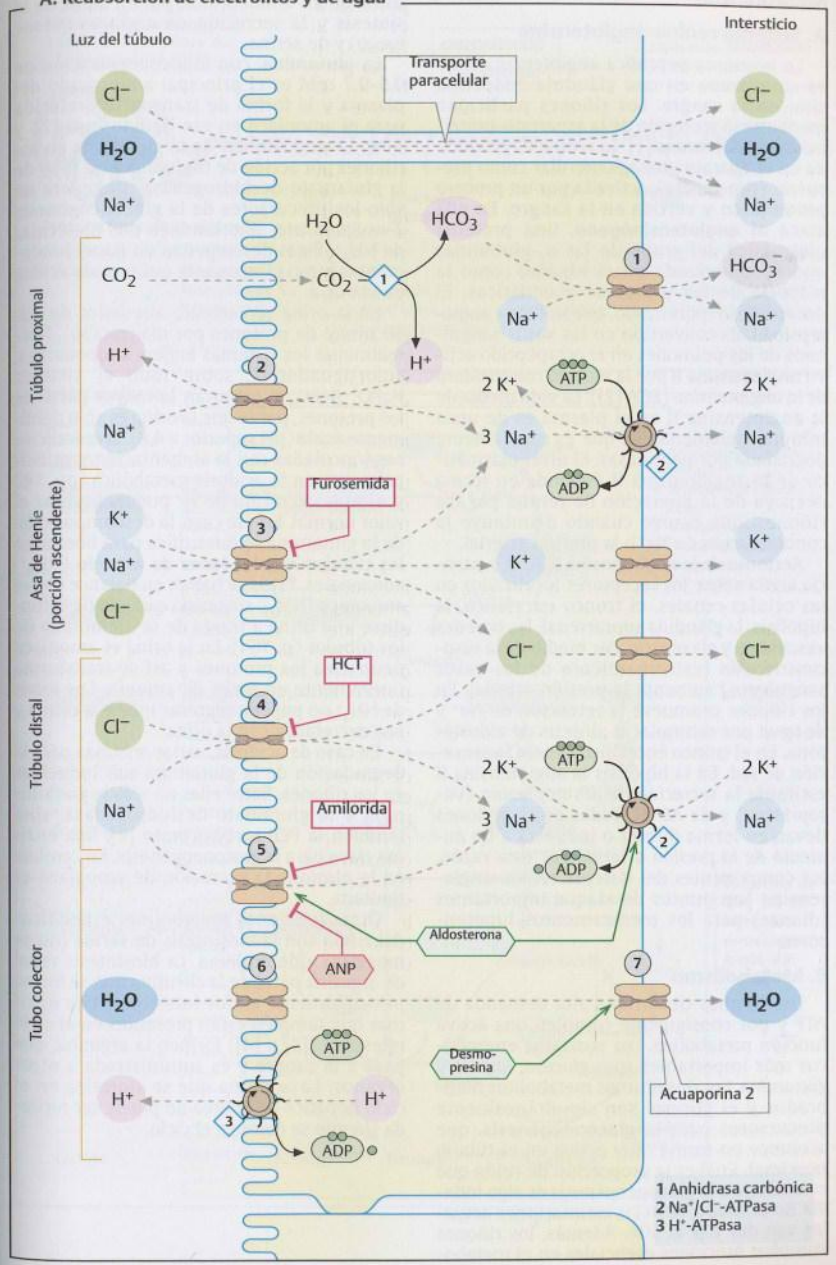
H^+, HCO_3^-. El riñón es el único órgano que puede controlar, reabsorber o excretar iones H^+ y HCO_3^- y por eso desempeña un papel central en el mantenimiento del *equilibrio ácido-base* (p. 292). Las células de los túbulos renales están en condiciones de secretar protones (H^+) contra un gradiente de concentración de la sangre a la orina, si bien en esta última la concentración de H^+ es hasta 1000 más alta que en el plasma. Para ello el dióxido de carbono (CO_2) es tomado del lumen y junto con el agua (H_2O) y con ayuda de la *anhidrasa carbónica* [1] es transformado en hidrógeno-carbonato ("bicarbonato", HCO_3^-). El HCO_3^- en cotransporte con Na^+ vuelve al plasma (1), donde contribuye a la reserva de bases de la sangre, en tanto que el protón por un mecanismo de *transporte activo secundario* es eliminado en la orina en antiporte contra el ión Na^+ (2). Ambos modos de transporte son impulsados por un gradiente de Na^+ que se construye en base a la *Na^+/K^+-ATPasa* ([2]; p. 108) y también son *activos secundarios*. Además de estos mecanismos de transporte existe en el túbulo distal y en el tubo colector una ATPasa transportadora de H^+, tipo V ([3]; p. 212).

Na^+, K^+ y Cl^-. La reabsorción controlada de Na^+, K^+ y Cl^- de la orina primaria es muy eficiente, ya que se reabsorben más del 99% de estos iones. Para eso existen diversos mecanismos: una parte de los iones de Na^+ y de Cl^- son capturados en el túbulo proximal a través del espacio intercelular (mecanismo paracelular). Además se produce un cotransporte activo secundario de Na^+ junto con glucosa y con aminoácidos (no se muestra; p. 272). Ambas vías son responsables por el 60-75% de la resorción total de Na^+.

En la porción ascendente del asa de Henle existe y opera otro transportador electroneutro (3) que capta un ión Na^+ y un ión K^+ junto con dos iones Cl^-. También este transportador es secundario activo; es inhibido por los llamados "diuréticos del asa", como la *furosemida*.

En el túbulo distal actúa un cotransportador de Na^+/Cl^- que también está impulsado por un gradiente de Na^+ (4). Éste es el punto de ataque del diurético *hidroclorotiazida* (HCT).

En el túbulo distal y en el tubo colector la hormona esteroide *aldosterona* (p. 420) aumenta la resorción de Na^+. Como todos los esteroides, la aldosterona actúa sobre todo estimulando la transcripción de determinados genes diana (control de la transcripción, p. 100). En esta forma refuerza la neoformación de un canal de sodio (5) que puede ser inhibido por la *amilorida* y la síntesis de la Na^+/K^+-ATPasa. El aumento de la reabsorción de Na^+ está ligado con la retención de agua y con ello, con un *aumento de la presión arterial*. El péptido natriurético auricular (PNA, p. 432) que se forma en las aurículas del corazón actúa como antagonista de la aldosterona, reduciendo la presión arterial. Esta sustancia disminuye la resorción de Na^+ en los riñones y contribuye secundariamente a través de la GMPc a la dilatación de los vasos sanguíneos (p. 408).



Metabolismo

A. Sistema renina-angiotensina

La hormona peptídica angiotensina II no es sintetizada en una glándula endocrina sino en la sangre. Los riñones participan mediante la secreción de la aspartato-proteinasa (p. 162) **renina** [1]. La renina es producida en el aparato yuxtaglomerular como precursor (pro-renina), activada por un proceso proteolítico y vertida en la sangre. En ella ataca al **angiotensinógeno**, una proteína plasmática del grupo de las α_2-globulinas que es sintetizada en el hígado, como la mayoría de las proteínas plasmáticas. El decapéptido hidrolizado, que se llama **angiotensina I**, es convertido en los vasos sanguíneos de los pulmones en el octapéptido activo **angiotensina II** por la *enzima convertidora de la angiotensina* (ECA [2]). La vida media de la angiotensina II en el plasma es de unos minutos solamente, ya que es rápidamente degradada por peptidasas. El nivel plasmático de la angiotensina II depende en forma decisiva de la liberación de renina por los riñones, que ocurre cuando disminuye la concentración de Na^+ o la presión arterial.

Acciones de la angiotensina II. Esta sustancia actúa sobre los receptores localizados en las células renales, el tronco encefálico, la hipófisis, la glándula suprarrenal, las paredes vasculares y el corazón. Por medio de la *vasoconstricción* (estrechamiento de los vasos sanguíneos) aumenta la presión arterial. En los riñones promueve la retención de *Na⁺ y de agua* por estimular la síntesis de aldosterona. En el tronco encefálico genera la *sensación de sed*. En la hipófisis la angiotensina II estimula la *secreción de desmopresina* (*Vasopresina*) y de ACTH. Todas estas acciones llevan en forma directa o indirecta a un *aumento de la presión arterial*. Por esta razón, los componentes del sistema renina-angiotensina son puntos de ataque importantes (dianas) para los medicamentos hipotensores.

B. Metabolismo

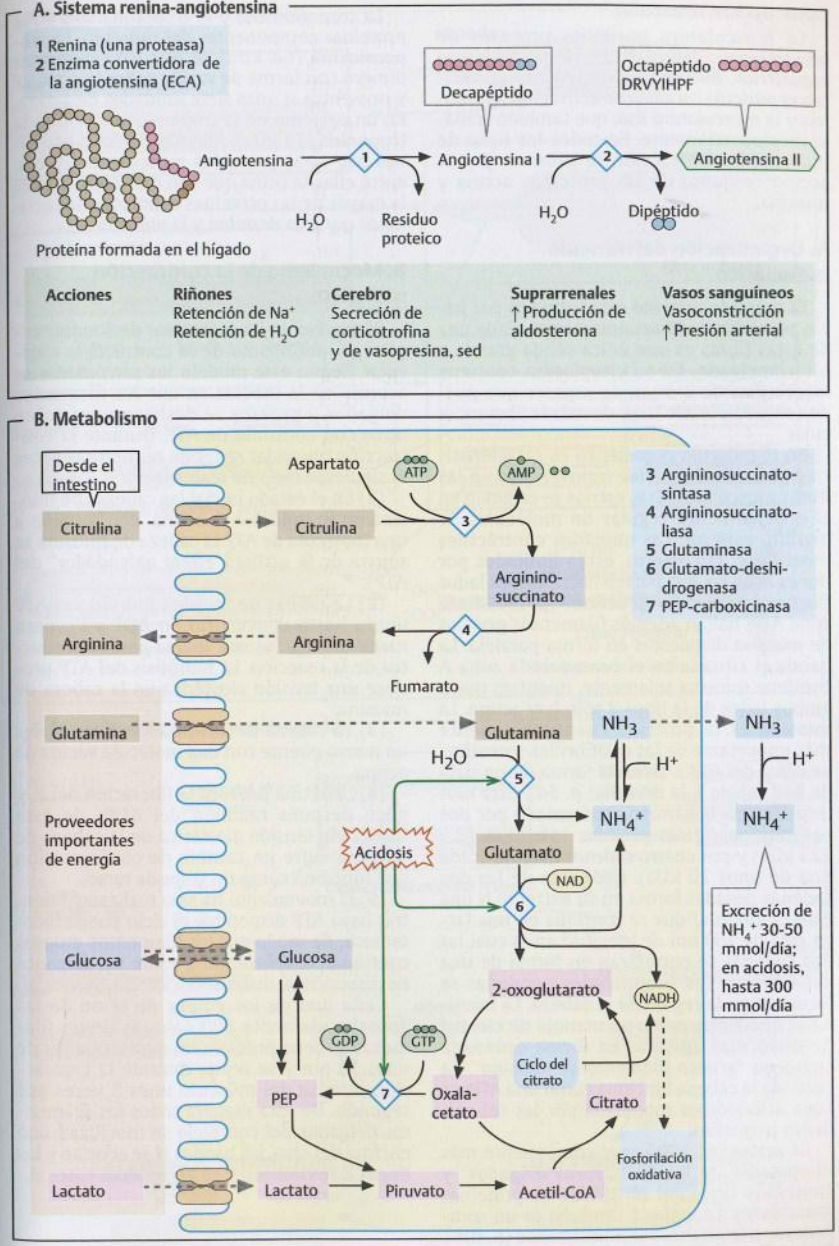
Los riñones tienen una alta demanda de ATP y por consiguiente cumplen una activa función metabólica. Los sustratos energéticos más importantes son: *glucosa*, *lactato* y *glutamina*. Los dos últimos metabolitos nombrados y el glicerol son simultáneamente precursores para la **gluconeogénesis**, que acontece en forma muy activa en el túbulo proximal. Cuál es la proporción de riñón que contribuye a la gluconeogénesis es algo todavía no aclarado, pero las estimaciones actuales van del 10% al 50%. Además, los riñones cumplen funciones esenciales en el metabolismo de los aminoácidos, por ejemplo, en la síntesis y la secreción de arginina (véase luego) y de serina.

La **glutamina**, con una concentración de 0,5-0,7 mM es el principal aminoácido del plasma y la forma de transporte preferida para el amoníaco en ese líquido (pp. 172 y 374). La degradación de la glutamina en los riñones por acción de la *glutaminasa* [5] y de la glutamato-deshidrogenasa [6] genera no sólo los precursores de la gluconeogénesis *2-oxoglutarato*, sino también dos moléculas de NH_4^+. Éstas desempeñan un papel fundamental como tamponante químico de ácidos en la orina.

En la orina se excretan alrededor de 30-50 mmol de protones por día (p. 336). Normalmente los sistemas *buffer* (tamponantes, amortiguadores), sobre todo el sistema $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$, capturan la mayor parte de los protones, por lo que la orina es sólo débilmente ácida (pH superior a 4,8). En condiciones vinculadas con la alimentación y principalmente en la acidosis metabólica (pp. 140 y 430) la excreción de H^+ puede duplicar el valor normal. En ese caso, la descomposición de la glutamina se intensifica para liberar en los túbulos renales **iones de amonio** (NH_4^+) adicionales. Éstos se hallan en balance con el **amoníaco** (NH_3), sustancia que puede difundirse a la orina a través de la membrana de los túbulos (p. 164). En la orina el amoníaco neutraliza los protones y así se transforma nuevamente en iones de amonio. Los iones de NH_4^+ no pueden regresar más a la célula y son excretados con la orina.

En caso de acidosis, varias enzimas para la degradación de la glutamina son inducidas en los riñones. Entre ellas no sólo la glutaminasa y la glutamato-deshidrogenasa, sino también la *PEP-carboxicinasa* [7], una enzima clave para la gluconeogénesis. En cambio, en la *alcalosis* la excreción de amoníaco es limitada.

Otras funciones metabólicas específicas del riñón son la biosíntesis de **serina** (no se muestra) y de **arginina**. La biosíntesis renal de arginina parte de la citrulina que se forma principalmente en los intestinos. Dos enzimas que también están presentes en el ciclo intestinal ([3] y [4]) forman la arginina, que pasa a la sangre y es suministrada a otros órganos. La arginina que se sintetiza en el ciclo hepático de la urea no puede ser retirada sin que se detenga el ciclo.



Contracción muscular

La musculatura posibilita procesos de movimiento. Además de la *musculatura esquelética*, de contracción voluntaria, existen el *músculo cardíaco* de activación autónoma y la *musculatura lisa*, que también trabaja involuntariamente. En todos los tipos de músculo la contracción se produce por la acción conjunta de las proteínas actina y miosina.

A. Organización del músculo esquelético

El músculo estriado está formado por haces paralelos de **fibras musculares**. Cada una de estas fibras es una única célula grande y multinucleada. En su citoplasma contiene **miofibrillas** de 2-3 µm de espesor que pueden extenderse a lo largo de toda la fibra muscular.

En el músculo esquelético es característico un patrón de *estrías transversales* en las fibras musculares. Esas estrías se originan en el ordenamiento regular de moléculas de distinto espesor. Las unidades contráctiles repetitivas, sarcómeros, están limitados por líneas Z, de las que parten hacia ambos lados filamentos delgados de **actina F** (p. 198). En la zona A se hallan además filamentos gruesos de **miosina** dispuestos en forma paralela. La banda H situada en el centro de la zona A contiene miosina solamente, mientras que a ambos lados de la línea Z sólo hay actina. La **miosina** es la proteína cuantitativamente más importante de las miofibrillas (constituye cerca del 65%). Tiene la forma de un palo de golf (abajo a la derecha; p. 54). Esta molécula es un hexámero conformado por dos *cadenas peptídicas pesadas* idénticas (2 · 223 kDa) y por cuatro *cadenas livianas* (cada una de unos 20 kDa). Cada una de las dos cadenas pesadas forma en su extremo *N* una cabeza globular que se continúa en una larga cola de 150 nm de longitud en la cual las dos cadenas se entrelazan en forma de una superhélice. Las subunidades pequeñas se localizan en la región de la cabeza. La miosina se encuentra como un manojo de cientos de moléculas apiladas en forma ordenada como un *"grueso filamento de miosina"*. La parte de la cabeza funciona como una **ATPasa** cuya actividad es modulada por las subunidades pequeñas.

La **actina** (42 kDa) es el componente más importante de los *"filamentos delgados"* y constituye cerca del 20-25% de las proteínas musculares. La **actina F** también es un componente importante del citoesqueleto (p. 198). Este polímero filiforme está en equilibrio con su monómero, la **actina G**.

La tropomiosina y la troponina son otras proteínas componentes del músculo. La **tropomiosina** (64 kDa) se deposita como un dímero con forma de varilla sobre la actina F y une entre sí unas siete unidades de actina. En un extremo de la tropomiosina se une la **troponina** (78 kDa). Además de estas proteínas hay otras proteínas musculares típicas, entre ellas la titina que con casi 3000 kDa es la mayor de las proteínas conocidas, las *actininas* α y β, la *desmina* y la *vimentina*.

B. Mecanismo de la contracción muscular

El *modelo de los filamentos deslizantes* explica el mecanismo de la contracción muscular. Según este modelo los sarcómeros se acortan en la medida en que los filamentos delgados y gruesos se deslizan unos sobre otros con consumo de ATP. Durante la contracción muscular se repite numerosas veces el siguiente ciclo de reacciones:

(**1**) En el estado inicial las cabezas de miosina están unidas a la actina. Por la unión a una molécula de ATP la cabeza de miosina se separa de la actina (*"efecto ablandador"* del ATP).

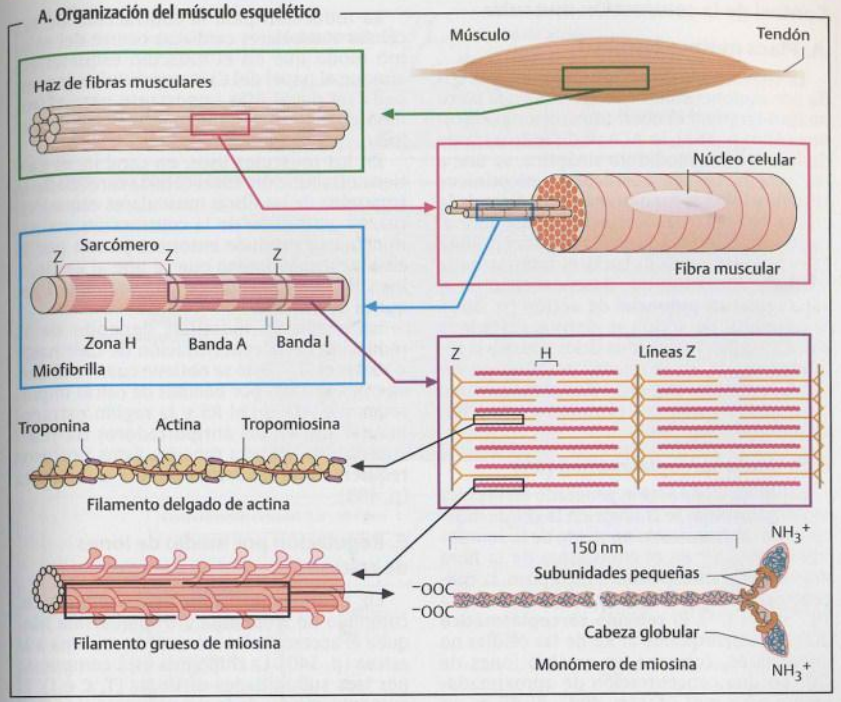
(**2**) La cabeza de miosina hidroliza el ATP unido hasta convertirlo en ADP y Pi, pero mantiene ligados con fuerza ambos productos de la reacción. La hidrólisis del ATP produce una tensión alostérica en la cabeza de miosina.

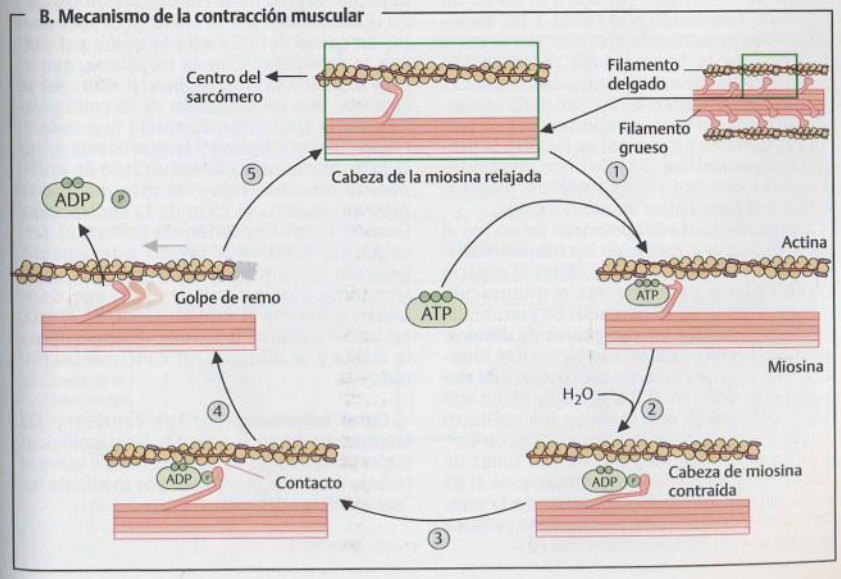
(**3**) La cabeza de miosina forma entonces un nuevo puente con una molécula vecina de actina.

(**4**) La actina provoca la liberación del P_i y poco después también del ADP; de esta manera la tensión alostérica de la cabeza de miosina sufre un cambio de conformación que funciona como un *golpe de remo*.

(**5**) El movimiento ha sido realizado. Mientras haya ATP disponible el ciclo puede recomenzar, de modo que los filamentos gruesos continúan desplazándose sobre los delgados en dirección al disco Z.

Cada uno de los golpes de remo de las aproximadamente 500 cabezas de un filamento grueso produce un acortamiento de unos 10 nm y se repite durante la contracción intensa del músculo unas 5 veces por segundo. De esta manera todos los filamentos delgados del complejo se movilizan uno encima del otro, las bandas H se acortan y las líneas Z se deslizan y se aproximan entre sí.





Control de la contracción muscular

A. Placa motora terminal

La contracción de los músculos está dirigida por motoneuronas que vierten en la *placa motora terminal* el neurotransmisor **acetilcolina** (ACo; p. 362). La ACo se difunde a través de la estrecha hendidura sináptica, se une a los **receptores de acetilcolina** nicotínicos situados sobre la membrana plasmática de la célula muscular (el *sarcolema*) y así abre el canal iónico integrado en el receptor (p. 364). Esto produce un flujo hacia el interior de la célula de iones Na^+ que desencadenan en el sarcolema un **potencial de acción** (p. 360). El potencial de acción se desplaza desde la placa terminal hacia todos lados y excita la totalidad de las fibras musculares. Con un retraso de algunos milisegundos el mecanismo contráctil responde con el acortamiento (contracción) de esas fibras.

B. Retículo sarcoplasmático (RS)

El potencial de acción generado en la placa motora terminal se traduce en la célula muscular en un transitorio *aumento de la concentración de Ca^{2+}* en el citoplasma de la fibra muscular (el *sarcoplasma*). En reposo, la **concentración de Ca^{2+}** es muy baja (inferior a 10^{-7} mol · L^{-1}). El **retículo sarcoplasmático** (RS) que corresponde al RE de las células no musculares, contiene en cambio iones de Ca^{2+} en una concentración de aproximadamente 10^{-3} mol · L^{-1} (p. 408). El RS es un orgánulo ramificado que rodea a las miofibrillas como una vaina reticular (en la parte superior de la figura se ha representado como ejemplo una célula muscular cardíaca). La alta concentración de Ca^{2+} en el RS es conservada por *ATPasas transportadoras de Ca^{2+}* (p. 212). Por otra parte, allí se localiza la proteína **calsecuestrina** (55 kDa), que puede unir muchos iones de Ca^{2+} por molécula mediante sus residuos ácidos de aminoácidos.

La transferencia del potencial de acción al RS se realiza por medio de los **túbulos transversales** (túbulos T), que se abren al espacio extracelular y permiten una comunicación estrecha con el RS. El potencial de membrana modificado activa los **receptores de dihidropiridina** (DHPR), canales de calcio en el túbulo T, que a su vez activan a **receptores de rianodina** (p. 408) en el RS. Éstos también son canales de calcio que se abren por contacto mecánico con los DHPR o por enlace con Ca^{2+} u otros segundos mensajeros. Los iones de calcio ingresan en el sarcoplasma desde el RS y allí causan un rápido aumento de la concentración de Ca^{2+}. Esto por su parte provoca la contracción de las miofibrillas (**C**).

La inducción para la contracción de las células musculares cardíacas ocurre del mismo modo que en el músculo esquelético, aunque el papel del Ca^{2+} extracelular desempeña un papel más importante para el aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular.

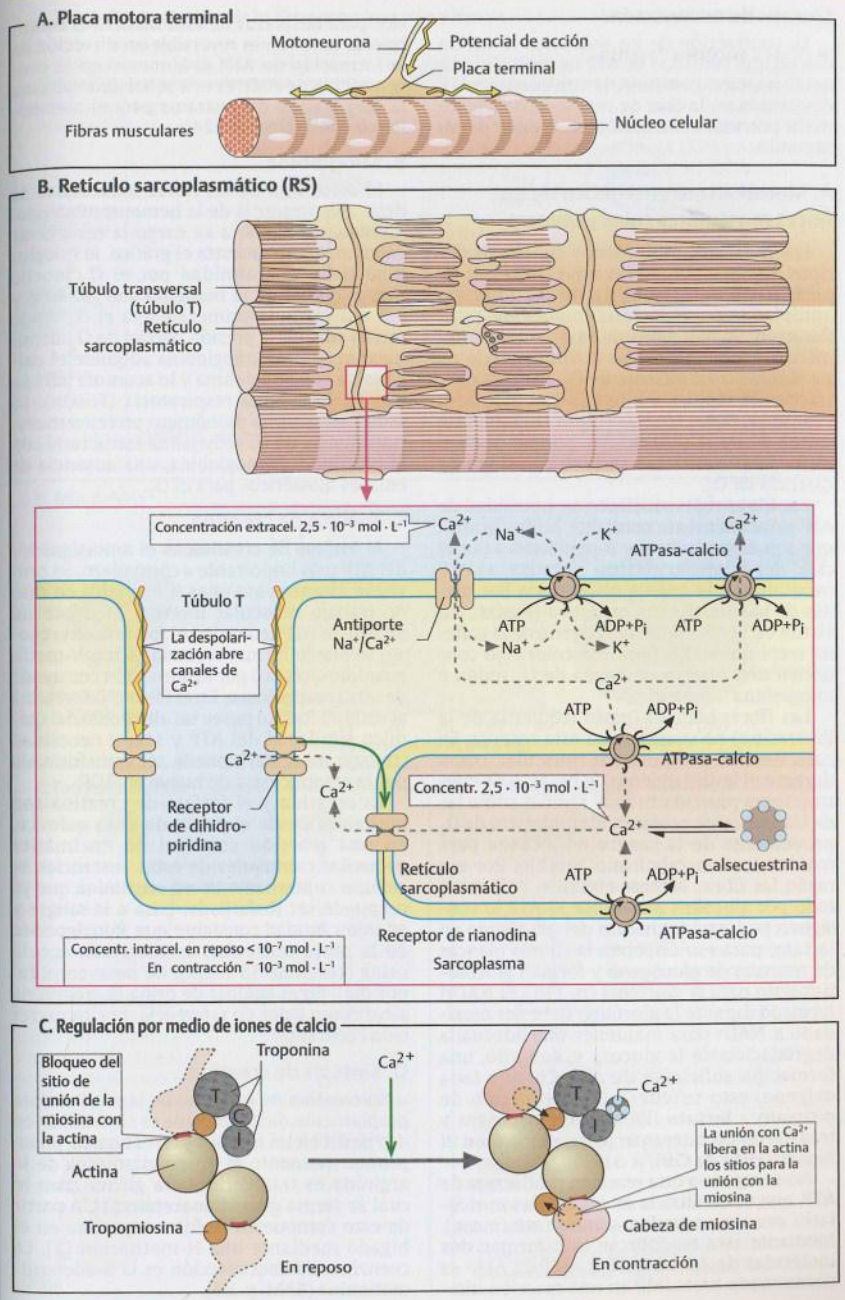
En los músculos lisos, en cambio, el Ca^{2+} tiene otra función. Estas células carecen de la troponina de las fibras musculares esqueléticas. La activación de la contracción actina/miosina se produce entonces ya sea por la sustancia *caldesmona* que se une al calcio, o bien por fosforilación de una *subunidad pequeña de miosina*.

La relajación muscular depende de la reducción de la concentración de Ca^{2+} hasta < 10^{-6} mol · L^{-1}. Esto se obtiene cuando el Ca^{2+} es transportado por *bombas de calcio impulsadas por ATP* en el RS y la región extracelular. También los antiportadores Na^+/Ca^{2+} contribuyen en esta función. Estos procesos requieren ATP en forma directa o indirecta (p. 408).

C. Regulación por medio de iones de calcio

En el músculo esquelético relajado el complejo de **troponina** y **tropomiosina** bloquea el acceso de las cabezas de miosina a la actina (p. 340). La troponina está compuesta por tres subunidades distintas (**T**, **C** e **I**). El aumento rápido de la concentración de Ca^{2+} en el citoplasma por la apertura de los canales de calcio del RS causa la unión del Ca^{2+} con la subunidad C de la troponina, que es muy similar a la calmodulina (p. 408). Así se produce una modificación de la configuración de la troponina, de modo que todo el complejo de troponina y tropomiosina resulta algo desplazado y libera un sitio de unión para la miosina (rojo). De esta manera se pone en marcha el ciclo de la contracción. Cuando la concentración de Ca^{2+} en el sarcoplasma disminuye rápido nuevamente, pasando los iones por transporte activo, la troponina pierde los iones Ca^{2+} que tiene unidos y retorna al estado inicial, en el cual están bloqueados los sitios de unión para la actina y la miosina. Así concluye la contracción.

Otras informaciones. Los canales y las bombas de calcio son dianas farmacológicas importantes, aptas para poder influir sobre el trabajo muscular y cardíaco por medio de los "antagonistas del calcio".



Metabolismo muscular

La contracción de los músculos se asocia con un alto consumo de ATP (p. 340). Sin una neoformación continua, la cantidad de ATP disponible en la fase de reposo sería consumida por una contracción en menos de un segundo.

A. Metabolismo energético de las fibras musculares rojas y blancas

Los músculos esqueléticos contienen dos tipos de fibras. Las **fibras rojas** (fibras de tipo I; parte derecha de la ilustración) son apropiadas para un rendimiento de larga duración. Su metabolismo es predominantemente aerobio y por esa razón depende de un suministro suficiente de O_2. Para las contracciones rápidas e intensas son más adecuadas las **fibras blancas** (fibras tipo II; parte izquierda de la ilustración), porque pueden formar ATP suficiente incluso en estado de carencia de O_2.

Las fibras rojas satisfacen su necesidad de ATP principalmente mediante **ácidos grasos**, que son degradados por β-oxidación y por el ciclo del ácido cítrico para sintetizar el ATP necesario en la cadena respiratoria por medio de la fosforilación oxidativa (**FosOx**). En virtud de la necesidad de oxígeno de la cadena respiratoria, las fibras de color rojo contienen una reserva en forma de O_2 unido a mioglobina (véase **B**).

Las fibras blancas (parte izquierda de la ilustración) no cuentan con esta reserva. En caso de alto rendimiento muscular como durante el levantamiento de pesas, o de contracciones musculares muy rápidas como las de los músculos oculares, el suministro de O_2 proveniente de la sangre no alcanza para mantener el metabolismo aerobio. Por esa razón las fibras blancas obtienen ATP sobre todo por **glucólisis anaerobia**. El ATP lo consiguen por transformación del glucógeno en lactato; para eso disponen las fibras blancas de reservas de **glucógeno** y forman glucosa-6-fosfato para la glucólisis (p. 136). El NADH formado durante la glucólisis debe ser reoxidado a NAD^+ para mantener una adecuada degradación de la glucosa y, con ello, una formación suficiente de ATP. Cuando falta oxígeno, esto sucede con la reducción de piruvato a **lactato** liberado en la sangre y transformado nuevamente en glucosa en el hígado (**ciclo de Cori**, p. 316).

No se muestra otra reacción productora de ATP, que es catalizada en las células musculares por una *adenilato-cinasa* (*miocinasa*). Mediante esta reacción se transforman dos moléculas de ADP en ATP y AMP. El AMP es desaminado hasta IMP en una reacción ulterior para desplazar de esta manera el equilibrio de la reacción reversible en dirección de la formación de ATP. El aumento en la concentración de AMP es una señal decisiva para la preparación de sustratos para el metabolismo energético (p. 124).

B. Mioglobina

El color rojo de las fibras musculares se debe a la presencia de la hemoproteína **mioglobina**, que tiene a su cargo la reserva de oxígeno. Como muestra el gráfico, la mioglobina tiene una afinidad por el O_2 mucho mayor que la de la **hemoglobina** (p. 286) y por esa razón la primera libera el O_2 unido recién cuando la presión parcial de O_2 disminuye mucho. La mioglobina adquiere el oxígeno de la hemoglobina y lo acumula para su uso en la cadena respiratoria (FosOx). La mioglobina como monómero proteico muestra, además de su semejanza estructural con el tetrámero hemoglobina, una ausencia de enlaces alostéricos para el O_2.

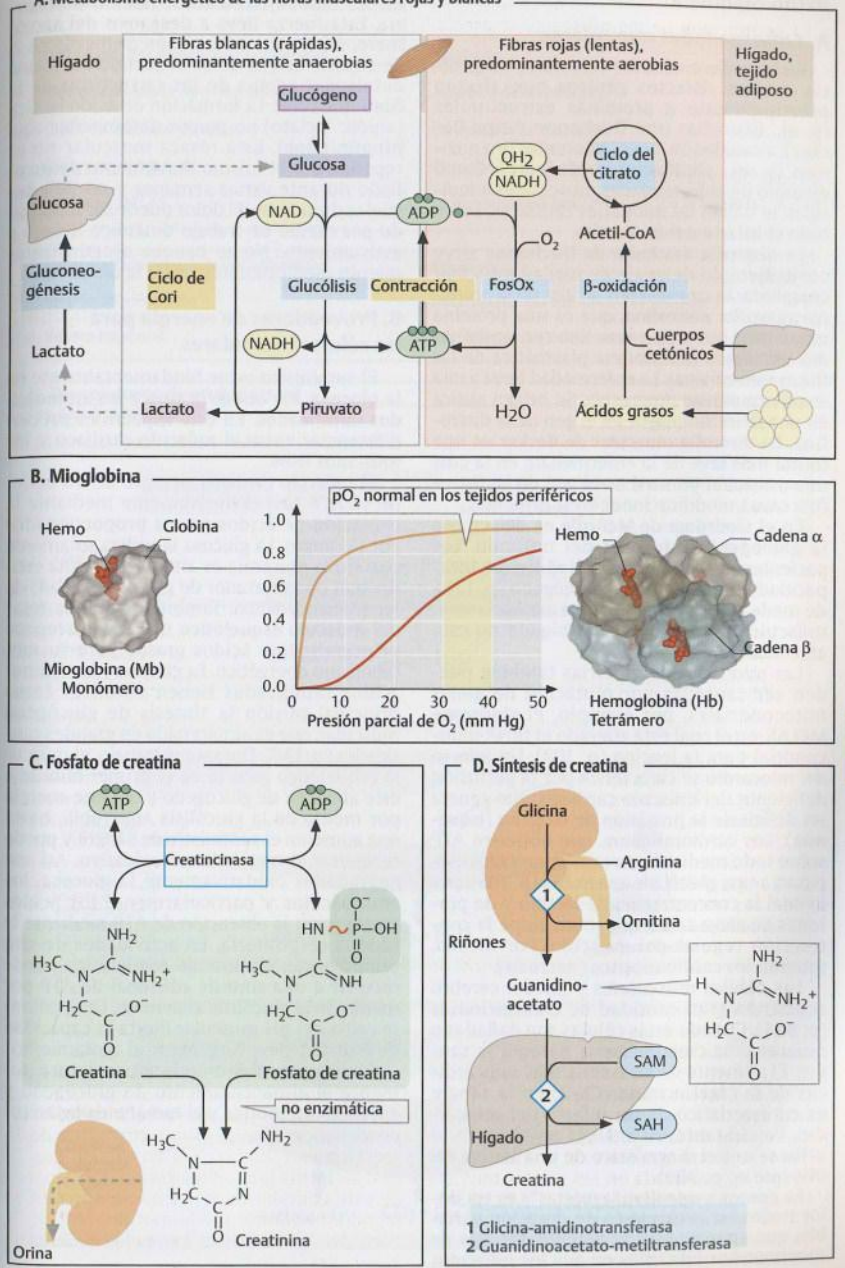
C. Fosfato de creatina

El **fosfato de creatina** es el amortiguador del ATP más importante a corto plazo. Su provisión alcanza para unos 9 segundos en caso de trabajo muscular intenso. Si existe un exceso de ATP (como en el músculo en reposo) se puede formar **creatina** (ácido *N*-metilguanidín-acético) por fosforilación con ayuda de una **creatincinasa**. En el fosfato de creatina el residuo fosfato posee un alto potencial químico similar al del ATP y según necesidad (trabajo muscular), puede ser transformado por la creatincinasa de nuevo en ADP.

La creatina y el fosfato de creatina son inestables desde el punto de vista químico. En una reacción colateral no enzimática pequeñas cantidades de estas sustancias se ciclizan continuamente en **creatinina** que ya no puede ser fosforilada; pasa a la sangre y en una cantidad constante que sólo depende de la masa muscular, es excretada con la orina (cerca de 15 mg/kg de peso corporal por día). En el análisis de orina la creatinina sirve como valor de referencia, por su excreción constante.

D. Síntesis de creatina

La **creatina** no proviene de la musculatura propiamente dicha sino que es sintetizada en dos pasos en los riñones y en el hígado. En un primer momento el grupo guanidina de la arginina es transferido a la glicina, con lo cual se forma **guanidinoacetato** [1]. A partir de este compuesto se forma creatina en el hígado mediante una N-metilación [2]. La coenzima de esta reacción es la S-adenosilmetionina (**SAM**, p. 88).



Patobioquímica

A. Enfermedades musculares

En las enfermedades musculares congénitas existen defectos génicos que afectan principalmente a proteínas estructurales (p. ej., distrofias tipo Duchenne y tipo Becker), a canales de iones (miotonías) y a enzimas (p. ej., síndrome de McArdle). Como ejemplo de enfermedades musculares adquiridas se hallan las miopatías cardíacas, sobre todo el infarto del miocardio.

La **distrofia muscular de Duchenne** sirve como ejemplo de una enfermedad muscular congénita. Es causada por la falta de la proteína muscular **distrofina**, que es una proteína estructural que une a la actina con proteínas del sarcolema (membrana plasmática de las fibras musculares). La enfermedad lleva a una atrofia muscular progresiva. Su origen radica en una deleción mayor en el gen de la distrofina. La **distrofia muscular de Becker** es una forma más leve de la enfermedad, en la cual una mutación puntual en el gen de la distrofina causa modificaciones en la proteína.

En el **síndrome de McArdle** es defectuosa la **glucógeno-fosforilasa** del músculo. Los pacientes con esta enfermedad tienen incapacidad para degradar el glucógeno (p. 136), de modo que esta sustancia se acumula en el músculo. La fosforilasa del hígado no está afectada.

Las miopatías hereditarias también pueden ser causadas por mutación de genes mitocondriales, por ejemplo, el **síndrome MELAS**, en el cual está alterado el tRNA mitocondrial para la leucina (p. 108). Un **infarto del miocardio** se caracteriza por la perfusión deficiente del músculo cardíaco, que genera un déficit de la provisión de oxígeno (**isquemia**). Los cardiomiocitos, que obtienen ATP sobre todo mediante metabolismo oxidativo, pasan a una glucólisis anaerobia (p. 108), por lo cual la concentración de lactato y de protones se eleva tanto que interrumpe la contracción regular del músculo. Por último, mueren los cardiomiocitos (necrosis).

Las células musculares y las del cerebro contienen gran cantidad de **creatincinasas** (p. 344). Cuando estas células son dañadas o mueren, sus creatincinasas pasan a la sangre. El aumento de las isoenzimas miocárdicas de la creatincinasa (CK-2) en la sangre es característico de un infarto del miocardio. Por lo tanto, su análisis en el suero se utiliza para el diagnóstico de una lesión del miocardio (p. 300).

La **resaca muscular** ("agujetas") es un dolor muscular prolongado de duración variable, que aparece principalmente después de movimientos inusuales en que los músculos involucrados ejercen una fuerza extraordinaria. Esta fuerza lleva a desgarros del sarcómero, sobre todo en la región de los discos Z. Se supone que el dolor es secundario a una autolisis y edema de las estructuras de la fibra muscular. La formación de ácido láctico (anión: lactato) no parece desempeñar aquí ningún papel. Esta resaca muscular no es repetida por el mismo movimiento desarrollado durante varias semanas y no deja secuelas duraderas. El dolor puede ser moderado por medio de trabajo dinámico liviano y estiramiento. No se conoce ningún tratamiento medicamentoso para la afección.

B. Proveedores de energía para las células musculares

El suministro recae fundamentalmente en la **glucosa**, los **ácidos grasos** y los **aminoácidos ramificados**. En este aspecto es preciso diferenciar entre el músculo cardíaco y los músculos lisos.

El **músculo cardíaco** siempre activo obtiene su ATP casi exclusivamente mediante la oxidación de ácidos grasos proporcionados por la sangre. La glucosa la utiliza solamente cuando la glucemia es alta y la insulina estimula al transportador de glucosa (Glut-4) de los miocardiocitos. También las fibras rojas del **músculo esquelético** utilizan en reposo principalmente ácidos grasos para su metabolismo energético. La glucosa y los aminoácidos ramificados tienen entonces como principal misión la síntesis de glucógeno muscular, que es almacenado en grandes cantidades (p. 136). Durante el trabajo, el músculo esquelético recurre en el primer minuto a este almacén de glucógeno y obtiene energía por medio de la glucólisis anaerobia, hasta que aumenta el suministro de sangre y puede conmutar al metabolismo oxidativo. Así son degradados oxidativamente la glucosa, los aminoácidos y particularmente los ácidos grasos, para la obtención de ATP mediante la cadena respiratoria. En actividades de alto rendimiento, el músculo esquelético puede recurrir a una síntesis adicional de ATP por medio de la glucólisis anaerobia. La resultante caída del pH muscular limita la capacidad de trabajo y lleva finalmente al agotamiento.

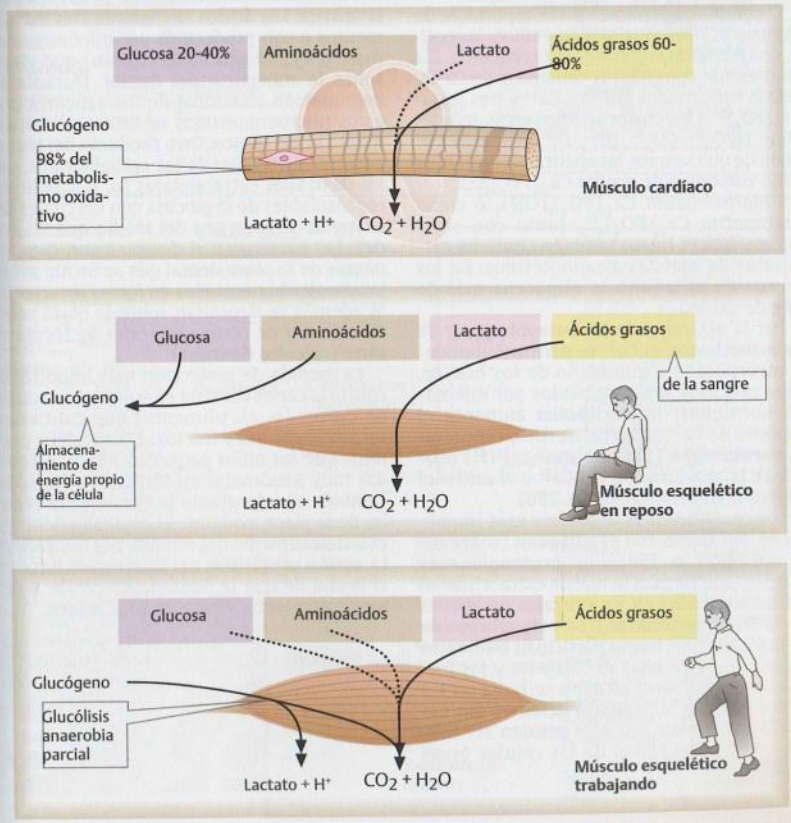
El **entrenamiento** de la musculatura aumenta el almacenamiento de glucógeno y también la cantidad y el tamaño de las mitocondrias.

A. Enfermedades musculares (ejemplos)

Enfermedades musculares congénitas	Etiología
Distrofia muscular tipo Duchenne	Ausencia de la distrofina
Distrofia muscular tipo Becker	Defectos de la distrofina
Síndrome de McArdle	Defectos de la glucógeno-fosforilasa
Síndrome MELAS	Mutación de mt-tRNA^{Leu}

Enfermedades musculares adquiridas	Etiología
Infarto del miocardio	Interrupción del suministro de oxígeno
Resaca muscular	Microdesgarros del sarcómero

B. Proveedores de energía para las células musculares



Huesos y dientes

La familia de las células del tejido conjuntivo deriva de células madre mesenquimáticas e incluyen: *fibroblastos, condrocitos* y *osteoblastos* (células formadoras de hueso), *células endoteliales* y *mastocitos*. Las células del tejido conjuntivo se especializan en la secreción de proteínas extracelulares, en especial del colágeno, con el cual construyen la **matriz extracelular** (p. 352 y ss.). De esta manera se forman los *huesos*, los *cartílagos*, los *tendones* y los *ligamentos*. La formación y la degradación de estas estructuras también la efectúan células del tejido conjuntivo.

A. Huesos

Los huesos son una forma especializada y muy densa de tejido conjuntivo. Además de su función protectora tienen la misión de acumular iones de calcio y fósforo. En la médula ósea se forman las células de la sangre.

El componente mineral más importante de los huesos, 70% aproximadamente, es la **apatita**, una forma de *fosfato de calcio* cristalino. Las apatitas son compuestos catiónicos de Ca^{2+} y fosfato constituidos por tres Ca^{2+} y tres ligandos $(PO_4)^{2-}$ a los cuales se unen otros aniones como HPO_4^{2-}, CO_3^{2-}, OH^- o F^-. Según sea el anión de que se trate, las apatitas se presentan como *carbonato de apatita* $Ca_{10}(PO_4)_6CO_3$, como *hidroxiapatita* $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ o como *fluorapatita* $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$. Junto con estos compuestos el hueso también contiene carbonatos de metales alcalinotérreos. En los huesos de un adulto se almacena más de 1 kg de calcio.

Por la actividad de los **osteoblastos** y de los **osteoclastos**, el Ca^{2+} es permanentemente incorporado y eliminado de los huesos. Estos procesos son controlados por diferentes hormonas: la **calcitonina** aumenta el depósito de Ca^{2+} en la matriz ósea, la **hormona paratiroidea** (parathormona, PTH) promueve la movilización del Ca^{2+} y el **calcitriol** mejora la mineralización (p. 386).

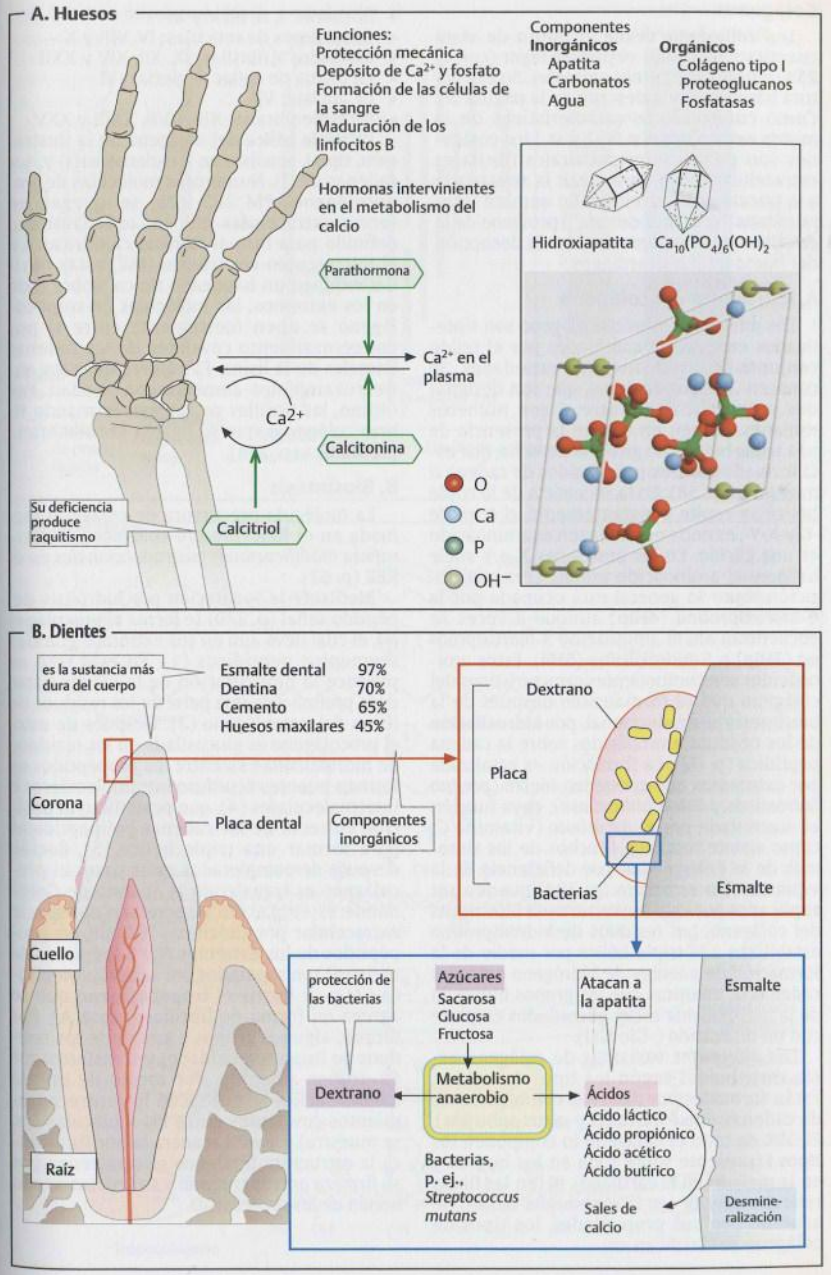
Los *constituyentes orgánicos* más importantes del hueso son el **colágeno** (sobre todo del tipo I, p. 350) y los **proteoglucanos** (p. 354), que forman la matriz extracelular al ser incorporados en los cristales de apatita (es la *biomineralización*). En este proceso de la formación del hueso participan diferentes proteínas, entre ellas el colágeno y las fosfatasas. La *fosfatasa alcalina* se halla en los osteoblastos y la *fosfatasa ácida* en los osteoclastos. Ambas enzimas pueden ser usadas como *marcadoras* de las células óseas (p. 301).

B. Dientes

La ilustración muestra el corte longitudinal de un incisivo, uno de los 32 dientes permanentes del hombre. La parte principal del diente es la **dentina**. La corona del diente emerge desde la encía y está recubierta de **esmalte**. La raíz, en cambio, está recubierta por el **cemento**. El cemento, la dentina y el esmalte son sustancias similares al hueso. Su mayor contenido inorgánico (cerca del 97% en el esmalte) les confiere su dureza característica. Los componentes orgánicos del cemento, la dentina y el esmalte son principalmente **colágeno** y **proteoglucanos**. El componente mineral principal de los dientes es la **apatita**, al igual que en los huesos (véase más arriba).

Una enfermedad dental muy extendida, la **caries**, es producida por *ácidos* que disuelven el componente mineral del diente porque neutralizan los aniones con carga negativa en la apatita. Los ácidos se ingieren con los alimentos o son producidos por microorganismos (p. ej., *Streptococcus mutans*) que viven sobre la superficie del diente. Durante la degradación anaerobia de los azúcares por estos microorganismos se forma principalmente **ácido láctico**. Otro producto del metabolismo bacteriano de los carbohidratos son los **dextranos** extracelulares (p. 32), polímeros insolubles de la glucosa con los cuales las bacterias se protegen del medio que las rodea. Las bacterias y el dextrano son componentes de la **placa dental** que se forma sobre los dientes higienizados en forma incorrecta. Si además se depositan sobre la placa sales de calcio y de otros minerales se forma el **sarro** (**cálculos dentales**).

La medida de protección más importante contra la caries consiste en evitar el consumo de dulces (p. ej., alimentos que contienen sacarosa, glucosa y fructosa). No se debe permitir que los niños pequeños ingieran bebidas muy azucaradas en forma incontrolada. También es importante la eliminación regular de la placa mediante el cepillado dental y el fortalecimiento del esmalte por fluoración. La acción preventiva del fluoruro se basa en el hecho de que la fluorapatita (véase **A**) es particularmente resistente a los ácidos.



Colágenos

Los **colágenos** desde el punto de vista cuantitativo ocupan el primer lugar (con el 25%) entre las proteínas animales. Su estructura básica se halla descrita en la página 58. Como componentes característicos de la **matriz extracelular** (p. 352 y ss.) los colágenos son proteínas estructurales fibrilares extracelulares que garantizan la resistencia a la tracción de los tejidos. Su nombre (literalmente "formador de cola") proviene de la *gelatina* que se obtiene durante la decocción del hueso y de los cartílagos.

A. Estructura del colágeno

Los diferentes tipos de colágeno son sintetizados en grandes cantidades por el tejido conjuntivo en sus distintas variedades. Se conocen 28 tipos distintos, que son designados y diferenciados entre sí con números romanos. Tienen en común la presencia de una **triple hélice** con giro a la derecha, que está formada por tres polipéptidos de cadena α muy larga (p. 58). En la secuencia de la triple hélice se repite constantemente el triplete **-Gly-X-Y-**, es decir que cada tercer aminoácido es una *glicina*. En las posiciones X e Y suele hallarse el aminoácido *prolina* (**Pro**); la posición Y por lo general está ocupada por la *4-hidroxiprolina* (**4Hip**) aunque a veces se encuentran allí el aminoácido *3-hidroxiprolina* (**3Hip**) o *5-hidroxilisina* (**5Hil**). Estos aminoácidos son componentes característicos del colágeno que se forman sólo después de la biosíntesis postraduccional, por **hidroxilación** de los residuos aminoácidos sobre la cadena peptídica (p. 62). La formación es catalizada por *oxigenasas* que contienen hierro (*prolina hidroxilasa* y *lisina hidroxilasa*), cuya función es sustentada por el *ascorbato* (vitamina C) como agente reductor. Muchos de los síntomas de la enfermedad por deficiencia de la vitamina C o *escorbuto* (p. 394) pueden ser explicados por este trastorno de la biosíntesis del colágeno. Los residuos de hidroxiprolina estabilizan a la triple hélice por medio de la formación de puentes de hidrógeno entre las cadenas α, mientras que los grupos hidroxilo de la hidroxilisina están **glicosilados** en parte con un disacárido (-Glc-Gal).

Las diferentes variantes de colágeno están distribuidas según los tipos de tejidos. Están formadas por distintas combinaciones de cadenas α (α1 hasta α3 y otros subtipos). El 90% de todo el colágeno lo componen los **tipos I** (presente sobre todo en los huesos y en la piel), **II** (en el cartílago), **III** (en las fibras reticulares) y **IV** (en la membrana basal). De acuerdo con sus propiedades, los tipos de colágeno se clasifican en:

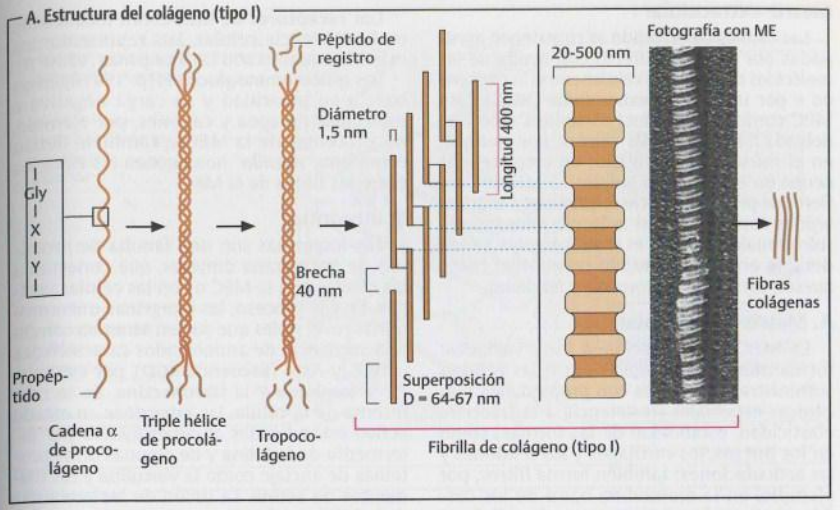
- fibrilares: I, II, III, V y XI
- formadores de retículas: IV, VIII y X
- asociados a fibrillas: IX, XII, XIV y XXII
- en forma de collar de perlas: VI
- de anclaje: VII
- transmembrana: XIII, XVII, XXIII y XXV.

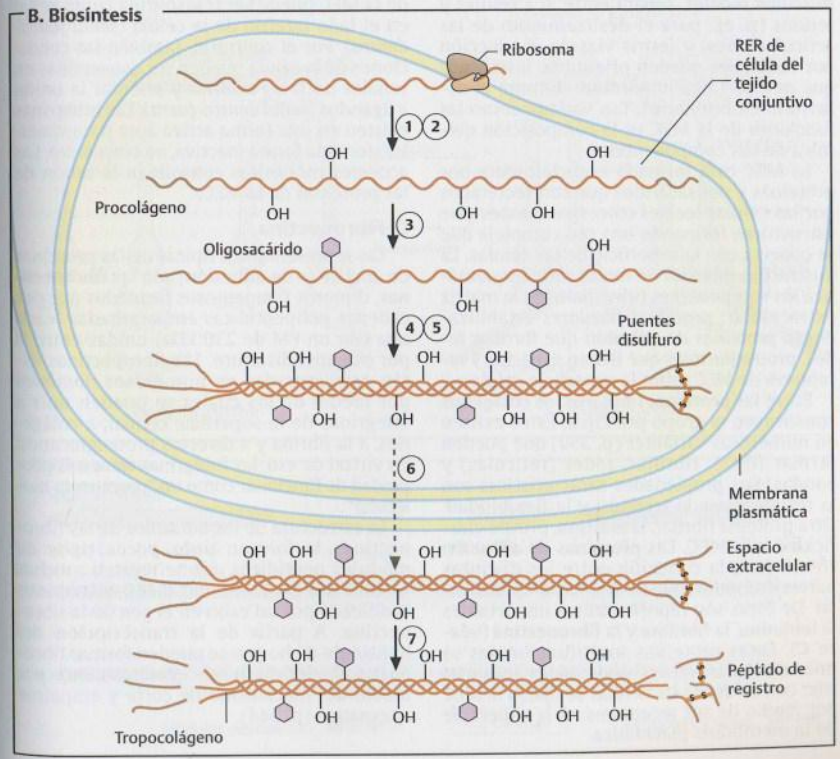
La **triple hélice** del colágeno de la ilustración, **tipo I**, consiste en 2 cadenas α1(I) y dos cadenas α2 (I). Numerosas moléculas de **tropocolágeno** (PM 285 kDa) se agregan en forma extracelular con un ordenamiento definido para formar **fibrillas** cilíndricas. En el microscopio electrónico (ME) estas fibrillas exhiben un bandeado típico. Sobre todo en los extremos, las moléculas de tropocolágeno se unen fuertemente entre sí por entrecruzamiento covalente de las cadenas laterales de la lisina. El número de estos entrecruzamientos aumenta con la edad. Por último, las fibrillas se agregan formando **fibras colágenas** que se ligan a la membrana plasmática (p. 354).

B. Biosíntesis

La molécula precursora de colágeno formada en el RER (*pre-pro-colágeno*), experimenta *modificaciones postraduccionales* en el RER (p. 62).

Mediante la separación por hidrólisis del péptido señal (p. 220) se forma el **procolágeno**, el cual lleva aún en sus extremos grandes segmentos peptídicos (1). En esta fase se produce la hidroxilación de la mayor parte de la prolina y de una parte de los residuos de lisina del procolágeno (2). Después de esto, el procolágeno es glucosilado en los residuos de hidroxilisina (3). Entre los propéptidos se forman puentes disulfuro intramoleculares e intermoleculares (4), que posibilitan la posición correcta de las cadenas polipeptídicas para formar una triple hélice (5). Recién después de completados estos pasos el procolágeno es transferido al aparato de Golgi, donde es empacado y secretado al espacio extracelular por exocitosis (6). Allí los propéptidos de los extremos *N* y *C* (péptidos de registro) son separados por acción proteolítica (7) y se forma el **tropocolágeno** que se agrega en forma de fibrillas (véase **A**). Por último, algunos grupos ε amino de los residuos de lisina son oxidados y transformados en grupos aldehído. Por medio de mutua condensación se producen los entrecruzamientos covalentes entre las moléculas (no se muestra). De esta manera la fibrilla alcanza la estructura final, que se caracteriza por su *firmeza ante la tracción* y su *resistencia a la acción de las proteinasas*.





Matriz extracelular I

Las células de un tejido se mantienen agrupadas por contacto directo con ayuda de las *moléculas de adhesión celular* como la *cadherina* o por una **matriz extracelular** (MEC). Esta MEC conforma en muchos tejidos sólo una delgada franja entre las células, por ejemplo, en el músculo y el hígado; en otros tejidos ocupa un espacio más amplio. La MEC le confiere sus propiedades características a muchos tejidos como la piel, el músculo o los glomérulos renales. La MEC es especialmente considerable en tipos de tejido conjuntivo como *huesos, cartílagos, ligamentos* y *tendones*.

A. Matriz extracelular

La MEC tiene funciones muy variadas: forma uniones mecánicas entre las células, suministra estructuras con propiedades mecánicas especiales (resistencia a la tracción, elasticidad, estabilidad de las formas) como en los huesos, los cartílagos y los tendones y las articulaciones; también forma filtros, por ejemplo, en la membrana basal de los corpúsculos renales, separa entre sí a células y tejidos (p. ej., para el deslizamiento de las articulaciones) y forma vías de conducción por las cuales pueden orientarse las células que migran (algo importante durante el desarrollo embrionario). Tan variada como las funciones de la MEC es la composición química de sus componentes.

La MEC está formada esencialmente por proteínas y polisacáridos que son secretados por las células locales correspondientes y se estructuran formando una red compleja que se conecta con la superficie de las células. La ilustración muestra en forma muy esquemática los componentes principales de la matriz extracelular: *proteínas fibrilares* estabilizadoras, *proteínas de adhesión* que forman redes, *proteoglucanos* que llenan espacios y *receptores de MEC* sobre la superficie celular.

Entre las **proteínas fibrilares** los **colágenos** constituyen el grupo principal. Éstos existen en numerosas variantes (p. 350) que pueden formar fibras, fibrillas, redes (retículas) y bandas. Sus propiedades características son la resistencia a la tracción y la flexibilidad. Otra proteína fibrilar, la **elastina**, provee elasticidad a la MEC. Las **proteínas de adhesión** sirven para la conexión entre las distintas partes componentes de la matriz extracelular. De éstas son representantes importantes la **laminina**, la **fibrilina** y la **fibronectina** (véase **C**). Estas proteínas multifuncionales se unen con varios otros componentes de la matriz; con su ayuda las células se fijan a la MEC por medio de sus receptores en la superficie de la membrana plasmática.

Los **receptores de MEC** están localizados en la superficie celular. Sus representantes más importantes son las **integrinas** (véase **B**).

Los **glucosaminoglucanos** (p. 354) ligan en base a su polaridad y su carga negativa a moléculas de agua y cationes, por ejemplo, las proteínas de la MEC y, también, llenan como una *"masilla"* homogénea los espacios entre las fibras de la MEC.

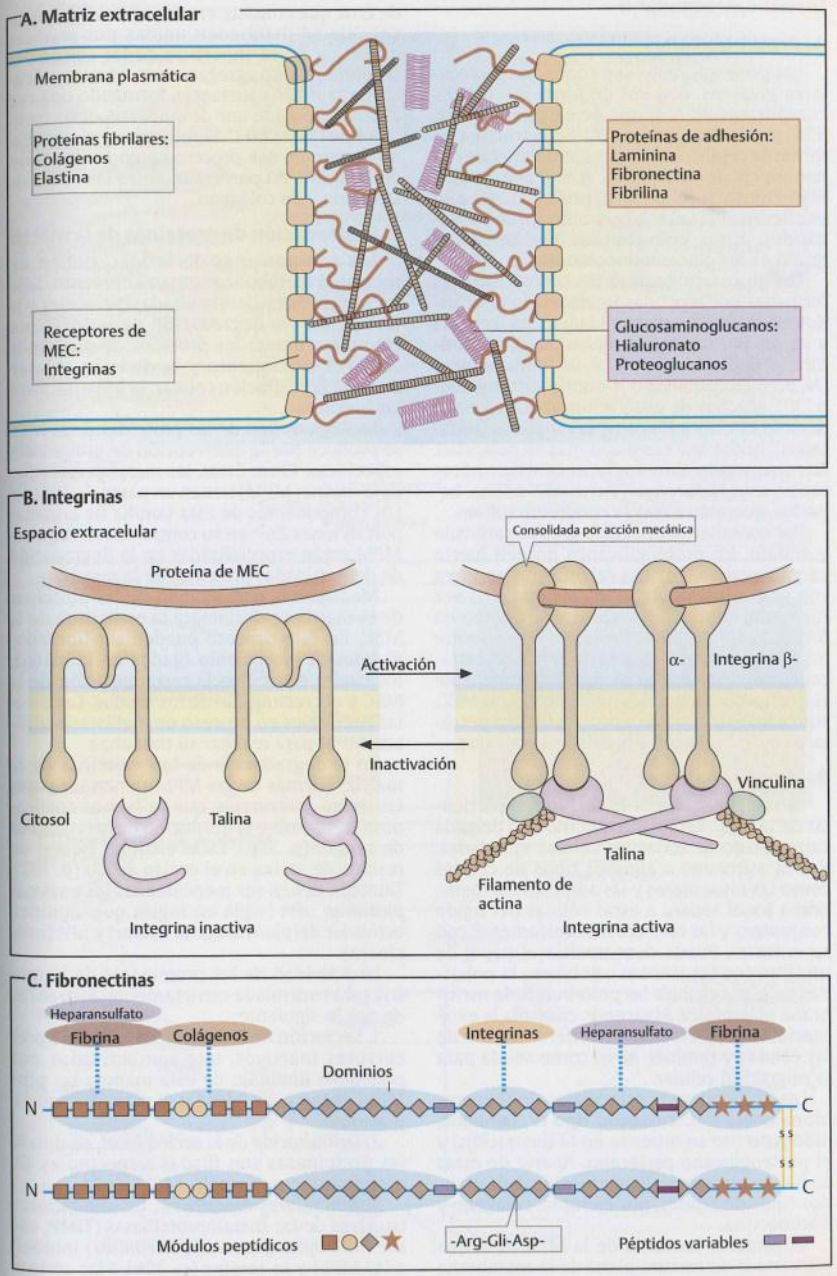
B. Integrinas

Las integrinas son una familia de proteínas de membrana dímeras, que conectan a las células con la MEC o con las células vecinas. En ese proceso, las integrinas unen proteínas reversibles que suelen tener en común una secuencia de aminoácidos característica -Arg-Gly-Asp- (**secuencia RGD**), por ejemplo, en la **laminina** y la **fibronectina**. En la cara interna de la célula, las integrinas en estado activo están ligadas al citoesqueleto por intermedio de la **talina** y de algunas otras proteínas de anclaje como la **vinculina** y los **filamentos de actina**. La unión de las proteínas de la MEC puede ser transmitida como señal en el lado interno de la célula (*señal fuera-dentro*). Por el contrario, también las condiciones de la célula pueden ser convertidas en señales hacia su exterior y orientar la unión a ligandos (*señal dentro-fuera*). Las integrinas existen en una forma activa apta para *vincular* y en una forma inactiva, *no vinculante*. Las acciones mecánicas consolidan la unión de las proteínas de la MEC.

C. Fibronectina

Las representantes típicas de las proteínas de anclaje (= de adhesión) son las **fibronectinas**, dímeros filamentosos formados por dos cadenas polipeptídicas emparentadas (cada una con un PM de 230 kDa) unidas entre sí por puentes disulfuro. Las fibronectinas están estructuradas en numerosos *dominios* por medio de los cuales se pueden unir a integrinas de la superficie celular, a colágenos, a la fibrina y a diversos proteoglucanos. En virtud de eso, las integrinas tienen la propiedad de funcionar como un *"pegamento molecular"*.

La estructura de los dominios de las fibronectinas la forman unos pocos tipos de módulos peptídicos que se repiten muchas veces. Cada grupo de más de 50 módulos es codificado por un exón en el gen de la fibronectina. A partir de la transcripción del hnRNA de dicho gen se pueden formar fibronectinas de diferente composición, por medio del mecanismo de corte y empalme alternativo (p. 244).



Matriz extracelular II

A. Proteoglucanos

Los proteoglucanos son complejos moleculares gigantes, con PM de hasta $2 \cdot 10^6$ Da, compuestos de hidratos de carbono (aprox. 95%) y proteínas (aprox. 5%). Su estructura en forma de cepillo limpiatubos se debe a que tienen un eje de **hialuronato**. A este *polisacárido* filamentoso (p. 32) se unen **proteínas**, que a su vez llevan enlazadas largas cadenas de polisacáridos. Estos polisacáridos pertenecen al grupo de los **glucosaminoglucanos** (p. 34).

Los glucosaminoglucanos son estructuras formadas por repetidas unidades de disacáridos; cada una de estas unidades está formada a su vez por un **ácido urónico** (*ácido glucurónico* o *ácido idurónico*) y un **aminoazúcar** (*N- acetilglucosamina* o *N-acetilgalactosamina*; p. 30). Muchos de estos aminoazúcares están además esterificados con *ácido sulfúrico* (sulfatados), hecho que eleva aún más su polaridad. Los cinco glucosaminoglucanos más importantes son: **hialuronato, dermatán sulfato, heparina, queratán sulfato y condroitín sulfato.**

Por contener abundantes grupos carboxilo y sulfato, los proteoglucanos poseen fuerte carga negativa. Por esa razón éstos se unen con gran cantidad de iones, los que a su vez fijan gran cantidad de agua. Así es como en forma de gel hidratado llenan los huecos entre los componentes fibrilares de la matriz extracelular. Los proteoglucanos no son solamente elementos estructurales mecánicos de la MEC, sino que fijan también a otras proteínas secretadas y de esa manera regulan su actividad.

B. Membrana basal

La membrana basal es una forma particular de la MEC. Está situada como una delgada capa debajo de todas las células epiteliales. Rodea asimismo a algunos tipos de células como las musculares y las adiposas. La membrana basal separa a estas células del tejido conjuntivo y las conecta mecánicamente con su entorno. Puede desempeñar el papel de un filtro (en los riñones), gobierna la polaridad celular, organiza las proteínas de la membrana plasmática adyacente, controla la existencia, la proliferación y la diferenciación de las células y también sirve como senda para la migración celular.

Los componentes principales de la membrana basal son: **colágeno tipo IV, laminina, nidógeno** (no se muestra en la ilustración) y el proteoglucano **perlecano**. Aparte de éstas se hallan otras proteínas específicas de algunos tipos de tejidos, por ejemplo, colágeno y fibronectina.

La proteína **laminina** de la MEC es la que organiza la estructura plana de la membrana basal. Se trata de una molécula larga en forma de cruz que consiste en tres cadenas peptídicas que se mantienen unidas por puentes disulfuro. En la superficie de las células, la laminina puede agregarse con otras moléculas de la misma sustancia, formando una red aplanada. Ésta se une después con otros componentes de la MEC. El nidógeno y el perlecano fungen en ese proceso como facilitadores de la unión, en particular, entre las redes de laminina y de colágeno.

C. Degradación de proteínas de la matriz

Los componentes de la MEC tienen un recambio metabólico sumamente lento. Sólo en situaciones determinadas se acelera la formación y/o degradación de la MEC, por ejemplo, durante los procesos de desarrollo como el crecimiento y la división celular, durante la migración celular, la inflamación o las lesiones.

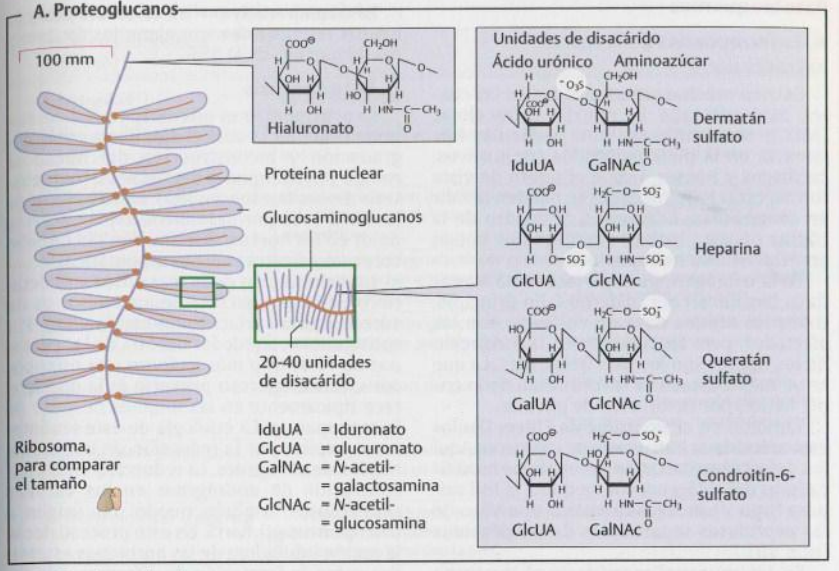
La degradación de las proteínas de la MEC se produce por la intervención de proteinasas específicas. Entre éstas, las *metaloproteinasas de la matriz* (MPM) tienen un papel destacado. Los componentes de esta familia de enzimas portan iones Zn^{2+} en su centro activo. Algunas MPM están especializadas en la degradación de determinadas proteínas de la matriz.

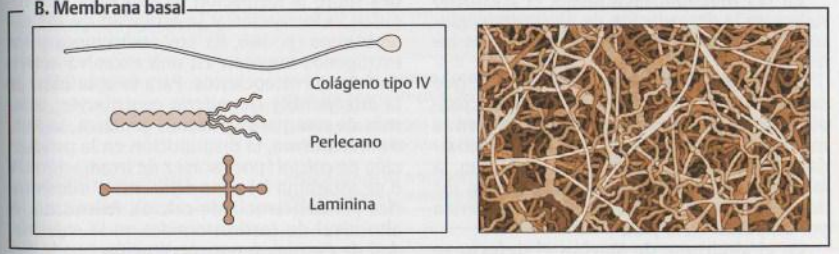
Mediante la degradación de las proteínas de la matriz se desintegra la estructura de la MEC. En este proceso pueden ser liberados *factores de crecimiento* fijados en la matriz, los cuales estimulan la recomposición de la MEC y el crecimiento de los tejidos. Las células tumorales en proceso de metástasis utilizan MPM para realizar su mudanza.

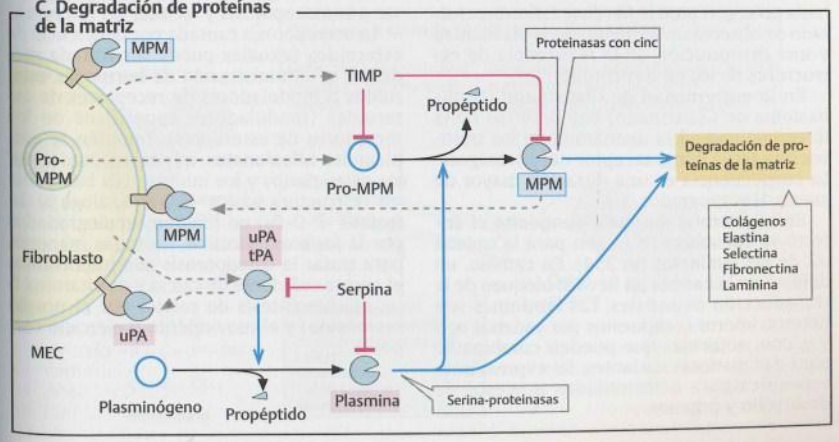
En la degradación de las proteínas de la matriz, además de las MPM tienen un papel las *serina-proteinasas*, que ya hemos analizado al tratar sobre la disolución de los coágulos de sangre (p. 296). Estas enzimas tienen un residuo de serina en el centro activo (p. 162). También deben ser mencionadas las enzimas *plasmina*, *tPA* (sigla en inglés que significa *activador del plasminógeno tisular*) y *uPA* (urocinasa).

La actividad de las proteinasas de la matriz está controlada estrictamente. Esto sucede por lo siguiente:

1. Secreción de la enzima en forma de precursores inactivos, que son activados por *proteólisis limitada*: de esta manera las pro-MPM pasan a ser MPM y el plasminógeno a plasmina.
2. *Delimitación de la acción local*, en donde las proteinasas son fijadas a receptores de membrana, por ejemplo, MPM y uPA; y
3. *Inhibidores específicos*: los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (**TIMP**, *tissue inhibitors of metalloproteinases*) inhiben a las MPM y la **serpina** (p. 296) a las serina-proteinasas.







Patobioquímica

A. Enfermedades de la matriz extracelular

Existen muchas enfermedades en las cuales está afectada la matriz extracelular (MEC); se manifiestan con particular frecuencia en la piel, los tejidos conjuntivos, cartílagos y huesos. Desde el punto de vista formal estas enfermedades se pueden dividir en *congénitas* y *adquiridas*. El cuadro de la página opuesta incluye ejemplos que ponen en evidencia su multiplicidad.

En la **osteogénesis imperfecta** está alterada la biosíntesis del *colágeno I*. En principio, todos los tejidos ricos en colágeno son los afectados, pero los defectos en la formación de los huesos son los más frecuentes. La que se ve más afectada es la formación de la triple hélice, por sustitución de glicinas.

También en el **síndrome de Ehlers-Danlos** está afectada la biosíntesis de colágeno. Aquí los defectos se hallan en las enzimas modificadoras del colágeno, por ejemplo, la *lisil oxidasa* (tipo V), la *lisi hidroxilasa* (tipo VI) o de las *peptidasas* separadoras de propéptidos (tipo VII).

En las **mucopolisacaridosis** el trastorno radica en la degradación de *glucosaminoglucanos* de modo que se forman productos intermedios.

En la **epidermólisis ampollar**, de la que existen diversas formas, está alterado el complejo de anclaje de los queratinocitos en la membrana basal. La causa puede ser atribuida a defectos de la *queratina*, el *colágeno*, la *laminina*, las *plectinas*, las *integrinas* o los *desmosomas*. La enfermedad se caracteriza por ampollas en la piel.

En el **síndrome de Marfan** el defecto se halla en el gen para la *fibrilina 1*. Como resultado se observa un aumento de la elasticidad y una disminución de la resistencia de estructuras de los tejidos conjuntivos.

En la **enfermedad de Glanzmann** (trombastenia de Glanzmann) hay defectos de la *integrina*, que en la membrana de los trombocitos actúa como receptor del *fibrinógeno*. La consecuencia es una duración mayor de eventuales sangrados.

En la **distrofia muscular congénita** el defecto se encuentra en el gen para la cadena $\alpha 2$ de las *lamininas* (p. 354). En cambio, un defecto en la cadena $\beta 2$ lleva al bloqueo de la transducción de señales. Las lamininas son heterotrímeros compuestos por cadenas α, β y γ, con isoformas que pueden combinarse para dar distintas variantes. Su expresión es específica para determinados procesos de desarrollo y órganos.

La **osteoporosis** (→ B), el **escorbuto** y la **artritis reumatoidea** son ejemplos de defectos adquiridos de la MEC.

B. Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad del sistema óseo, en la cual el equilibrio entre degradación y reconstrucción del hueso se rompe y predomina la degradación (homeostasis de los huesos, p. 386). La reducción de la masa ósea por *desmineralización* acarrea dolor en los huesos, disminución del tamaño corporal y fracturas óseas espontáneas.

La disminución de la masa ósea y el deterioro de la arquitectura de los huesos es un suceso normal relacionado con la edad. Por consiguiente, alrededor del 50% de las personas de 70 años o más padecen una osteoporosis. La *osteoporosis primaria* es la que aparece típicamente en las mujeres después de la menopausia. La etiología de este fenómeno se explica por la reducción de la concentración de *estrógenos*. La reducción en la concentración de *andrógenos* en los varones senescentes también puede dar origen a osteoporosis primaria. En este proceso decae la acción inhibidora de las hormonas esteroides sobre la formación de *citocinas*, que regulan la formación y la actividad de los osteoblastos (p. 386, B). Los andrógenos y los estrógenos impiden así una excesiva actividad de los osteoclastos. Para la aparición de la *osteoporosis secundaria* contribuyen, además de una predisposición genética, la *falta de movimiento*, la disminución en la producción de *calciol* (por escasez de irradiación UV o de vitamina D) y las *deficiencias alimentarias* (→ deficiencia de calcio). Asimismo, el alto nivel de *corticosteroides* en la *enfermedad de Cushing* o por medicación puede llevar a la osteoporosis y facilitar las fracturas.

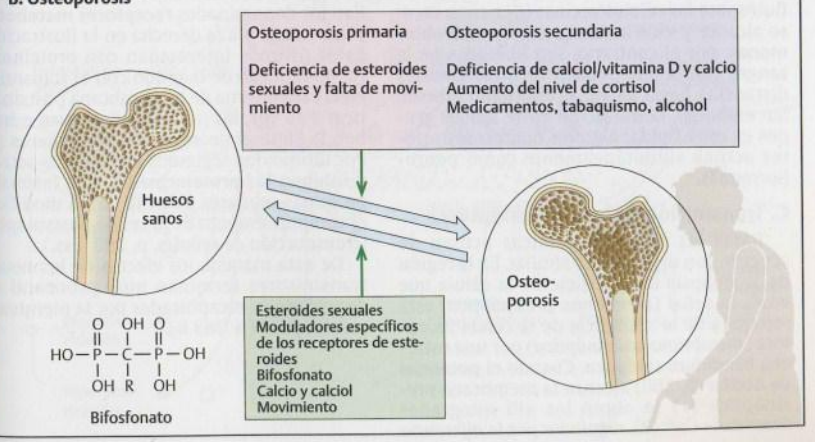
La osteoporosis causada por deficiencia de esteroides sexuales puede ser tratada mediante la administración de **hormonas esteroides** o moduladores de receptores de esteroides (moduladores específicos de los receptores de esteroides). También se emplean los **bifosfonatos**, que son captados por los osteoclastos y los inhiben. Los bifosfonatos (estructura básica -P-C-P- análogo al difosfato -P-O-P-) no pueden ser degradados por la *fosfatasa alcalina*. De todas maneras, para tratar la osteoporosis son importantes el aporte suficiente de calcio y de vitamina D (p. ej., biosíntesis de calciol por el propio organismo) y el movimiento o ejercicio corporal.

Enfermedades de la matriz extracelular

Trastornos congénitos (Ejemplos)		
Enfermedad	**Causa molecular**	**Cuadro clínico**
Osteogénesis imperfecta	Diversos defectos en el gen del colágeno I	Formación defectuosa de los huesos. Fragilidad ósea
Síndrome de Ehlers-Danlos	Diversos trastornos de la biosíntesis del colágeno, por defectos enzimáticos	Piel demasiado elástica, articulaciones hiperflexibles, deformación de la columna vertebral, defectos de los vasos sanguíneos
Mucopolisacaridosis tipos I-VII	Trastorno de la degradación de proteoglucanos; muchas enzimas diferentes pueden estar implicadas	Trastornos del crecimiento, deformaciones del esqueleto, defectos del desarrollo encefálico
Epidermólisis ampollar	Diferentes defectos génicos de proteínas de la MEC que participan en el anclaje	Formación de ampollas en la piel por carga mecánica
Síndrome de Marfan	Defectos genéticos del gen de la fibrilina 1	Estatura elevada, aracnodactilia, cataratas y otros problemas oculares, aneurismas, ruptura de la aorta
Enfermedad de Glanzmann	Defecto genético del receptor de fibrinógeno integrina en los trombocitos	Trastornos de la coagulación, tendencia a las hemorragias
Distrofia muscular congénita	Laminina 2 defectuosa, trastorno de la vinculación del citoesqueleto de las células musculares con la MEC	Debilidad muscular

Trastornos adquiridos (Ejemplos)		
Osteoporosis	Reducción de la masa ósea, deterioro de la microarquitectura de los huesos	Encogimiento del esqueleto, dolores y fracturas de los huesos
Escorbuto	Deficiencia de ácido ascórbico, trastorno de la hidroxilación del colágeno	Defectos del tejido conjuntivo, sangrado, pérdida de dientes
Artritis reumatoidea	Inflamación de las articulaciones (reacciones inmunitarias), aumento de las citocinas	Tumefacción inflamatoria de las articulaciones

B. Osteoporosis



Transmisión de señales en el SNC

A. Estructura de las células nerviosas

Las células nerviosas (*neuronas*) son células excitables que generan señales eléctricas y que pueden reaccionar ante dichas señales. En su estructura se diferencian nítidamente de otros tipos celulares. De su **cuerpo celular** (soma) parten numerosas prolongaciones ramificadas, las dendritas y los axones. Las neuronas pueden recibir señales a través de las **dendritas** y las pueden transmitir conduciéndolas más lejos a través de sus **axones**. Los axones, que pueden alcanzar más de un metro de longitud, están rodeados en la periferia por las *células de Schwann*, que los cubren con una **vaina de mielina** lipídica, que mejora su conducción eléctrica.

La transferencia de los impulsos tiene lugar en las **sinapsis**, que unen entre sí a las neuronas y a éstas funcionalmente con las fibras musculares. En las terminaciones de los axones se acumulan *neurotransmisores* (p. 362). Estas sustancias de señal pueden ser liberadas por señales eléctricas, para excitar a las neuronas vecinas o a fibras musculares. Se calcula que cada una de las más de 10^{11} neuronas del cerebro se conecta mediante sinapsis con más de 10^3 neuronas y que en total existen aproximadamente 10^{15} sinapsis.

En cuanto a la composición de las neuronas llama la atención el alto contenido de lípidos, que representa alrededor del 50% del peso seco. En particular es muy amplio el espectro de *esfingolípidos* (p. 42).

B. Neurotransmisores y neurohormonas

Se distinguen dos tipos de secreciones neuronales: los **neurotransmisores**, que son liberados en la *hendidura sináptica* para influir sobre las células vecinas (**C**) tienen escaso alcance y vida media corta; las **neurohormonas**, por el contrario, son liberadas en la sangre con la que pueden recorrer grandes distancias hasta alcanzar el órgano efector. Sin embargo, la transición entre ambos grupos es muy fluida: algunos neurotransmisores actúan simultáneamente como neurohormonas.

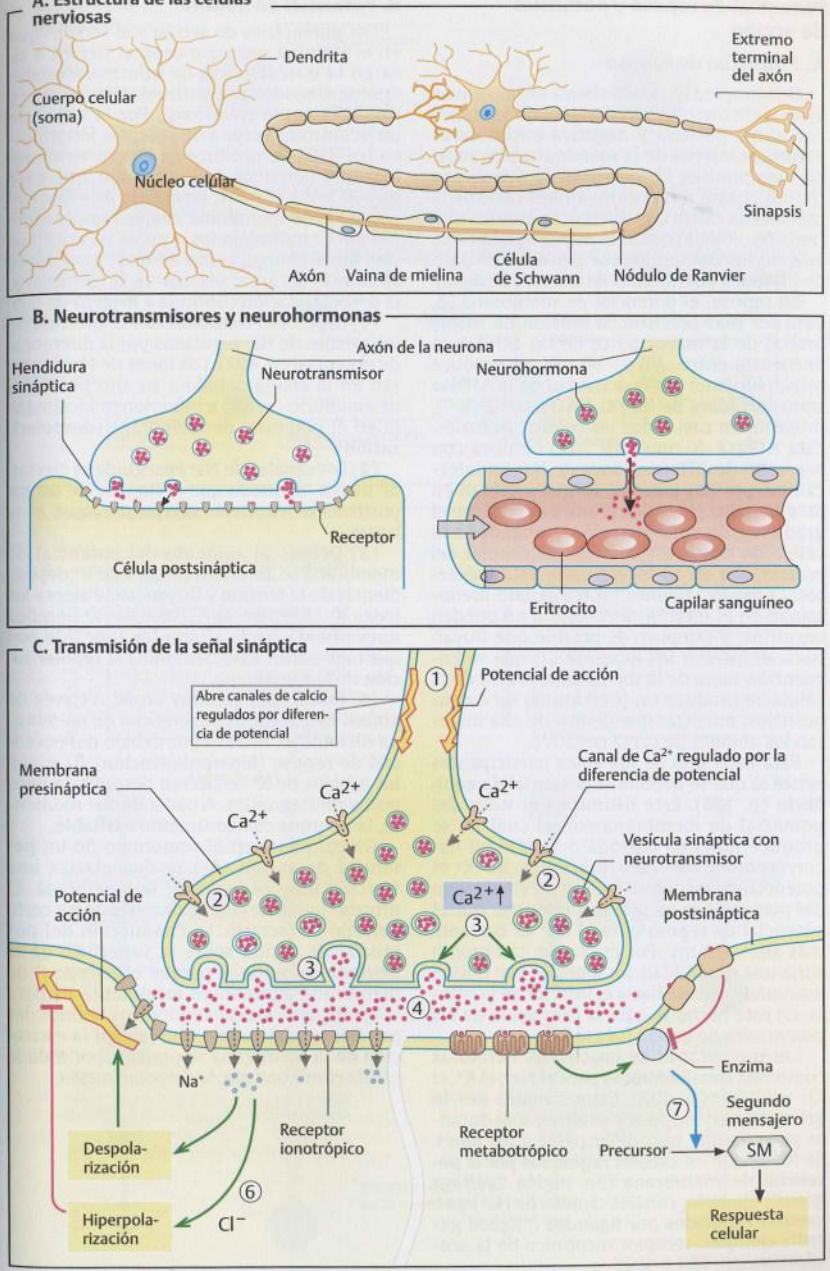
C. Transmisión de la señal sináptica

Todas las sinapsis químicas actúan de acuerdo con un principio similar. En la región de la sinapsis la superficie de la célula que envía la señal (*membrana presináptica*) está separada de la superficie de la célula receptora (*membrana postsináptica*) por una estrecha *hendidura sináptica*. Cuando el **potencial de acción** (p. 360) alcanza la membrana presináptica (**1**) se abren los allí integrados *canales de Ca^{2+}* (**2**), *regulados por la diferencia de potencial*. Los iones de Ca^{2+} fluyen hacia el interior de la célula y causan la **exocitosis** de los neurotransmisores acumulados en la célula presináptica (**3**; véanse las particularidades en la p. 214). Cada neurona libera por lo general *sólo un tipo* de **neurotransmisor** (**4**). Por ejemplo, las neuronas que liberan dopamina se denominan "*dopaminérgicas*", las que secretan acetilcolina reciben el nombre de "*colinérgicas*", etc. El neurotransmisor liberado se difunde a través de la hendidura sináptica y se une en la cara opuesta a **receptores** de la membrana postsináptica. Estos receptores son proteínas integrales de la membrana que en su cara externa poseen sitios de unión para los neurotransmisores (p. 364).

Según la acción que desencadena la unión de los neurotransmisores, los receptores de éstos se dividen en dos grandes grupos (para más detalles, véase p. 364). Los **receptores ionotrópicos** (abajo a la izquierda en la ilustración) son *canales iónicos regulados por ligandos*. Cuando se abren por influencia del neurotransmisor ingresan iones en la célula a causa del potencial de membrana (p. 108). Si son cationes (p. ej., Na^+) se produce la **despolarización** de la membrana y se desencadena un potencial de acción sobre la superficie de la célula postsináptica (**5**). De esta manera actúan los transmisores estimulantes, por ejemplo, *acetilcolina* o *glutamato*. En cambio, cuando los que ingresan en la célula son aniones (sobre todo Cl^-) se produce una **hiperpolarización** de la membrana postsináptica, lo que dificulta la generación de un potencial de acción postsináptico (**6**). En este efecto se basa la acción de los transmisores inhibidores como la *glicina* o el *GABA*.

Una acción totalmente diferente desarrollan los denominados **receptores metabotrópicos** (abajo y a la derecha en la ilustración). Estos últimos interactúan con *proteínas G* (p. 404), luego de la unión con el transmisor en la cara interna de la membrana postsináptica; a su vez, las proteínas G activan o inhiben la síntesis de **segundos mensajeros** (**7**). Por último, los segundos mensajeros activan o inhiben las **proteincinasas**, que fosforilan proteínas celulares y de esa forma modifican el comportamiento de la célula postsináptica (*transducción de señales*, p. 398 y ss.).

De esta manera, los efectos de los neurotransmisores terminan muy pronto al ser degradados o recapturados por la membrana presináptica (p. 363 B).



Potencial de reposo y potencial de acción

A. Potencial de reposo

Una propiedad característica de las células vivas es la distribución desigual de los iones con carga positiva y negativa en las caras externa e interna de la membrana plasmática. Esto produce un **potencial de membrana** (p. 108), es decir que entre ambas caras de la membrana existe una diferencia de potencial (tensión, voltaje) que sólo puede equilibrarse cuando los *canales iónicos* permiten el paso de los iones distribuidos de manera desigual.

En reposo, el potencial de membrana (o, para ser más precisos: la tensión de membrana) de la mayor parte de las células se encuentra entre –60 y –90 mV. Se produce principalmente por la actividad de la **ATPasa transportadora de Na^+/K^+** ("ATPasa Na^+/K^+"), presente en casi todas las células animales. Esta ATPasa de tipo P (p. 212) bombea con consumo de ATP tres iones de Na^+ en intercambio por dos iones de K^+ que ingresan en la célula. Una parte de los iones de K^+ sigue el gradiente de concentración y abandona la célula de nuevo a través de los *canales del potasio*, que en su mayor parte están abiertos. Como los aniones proteicos que predominan en el interior de la célula no pueden seguirlos, y tampoco es posible que fluyan hacia el interior los iones de Cl^- que se encuentran fuera de la membrana, afuera de la célula se produce un predominio de cargas positivas, mientras que dentro de ella imperan los aniones de carga negativa.

Para cada uno de los iones participantes existe lo que se denomina **potencial de equilibrio** (p. 108). Este último es el valor del potencial de membrana con el cual no se produce ninguna entrada o salida del ión correspondiente. Para los iones de K^+ el potencial de reposo se encuentra en el rango del potencial de membrana, mientras que el potencial de reposo para el Na^+ es bastante más alto: +70 mV. Por esa razón, tan pronto surja una posibilidad, los iones de Na^+ fluirán espontáneamente hacia el interior de la célula. En este hecho se basa la formación de los potenciales de acción (véase **B**).

Las membranas de las células nerviosas contienen **canales iónicos** para el Na^+, el K^+, el Cl^- y el Ca^{2+} (p. 402). Estos canales por lo general están cerrados y se abren sólo durante poco tiempo para dejar pasar a los iones. Se los divide en **canales regulados por el potencial de membrana** (en inglés "*voltage gated*"; ejemplo: canales rápidos de Na^+) y en **canales regulados por ligandos** ("*ligand gated*"; ejemplo: receptor nicotínico de la acetilcolina, pp. 364 y 402).

B. Potencial de acción

Los potenciales de acción son señales que en el sistema nervioso central tienen a su cargo la transferencia de información. Son desencadenados por estímulos químicos (y más raramente eléctricos). Por la unión de un neurotransmisor a un receptor ionotrópico (p. 358) se produce un breve aumento local del potencial de membrana, que pasa de –70 mV a +30 mV. En el sitio de origen, el potencial de membrana vuelve rápidamente (en pocos milisegundos = ms) a su valor inicial. Sin embargo, como en este breve lapso se activan las áreas vecinas de la membrana, la despolarización continúa a lo largo de ella.

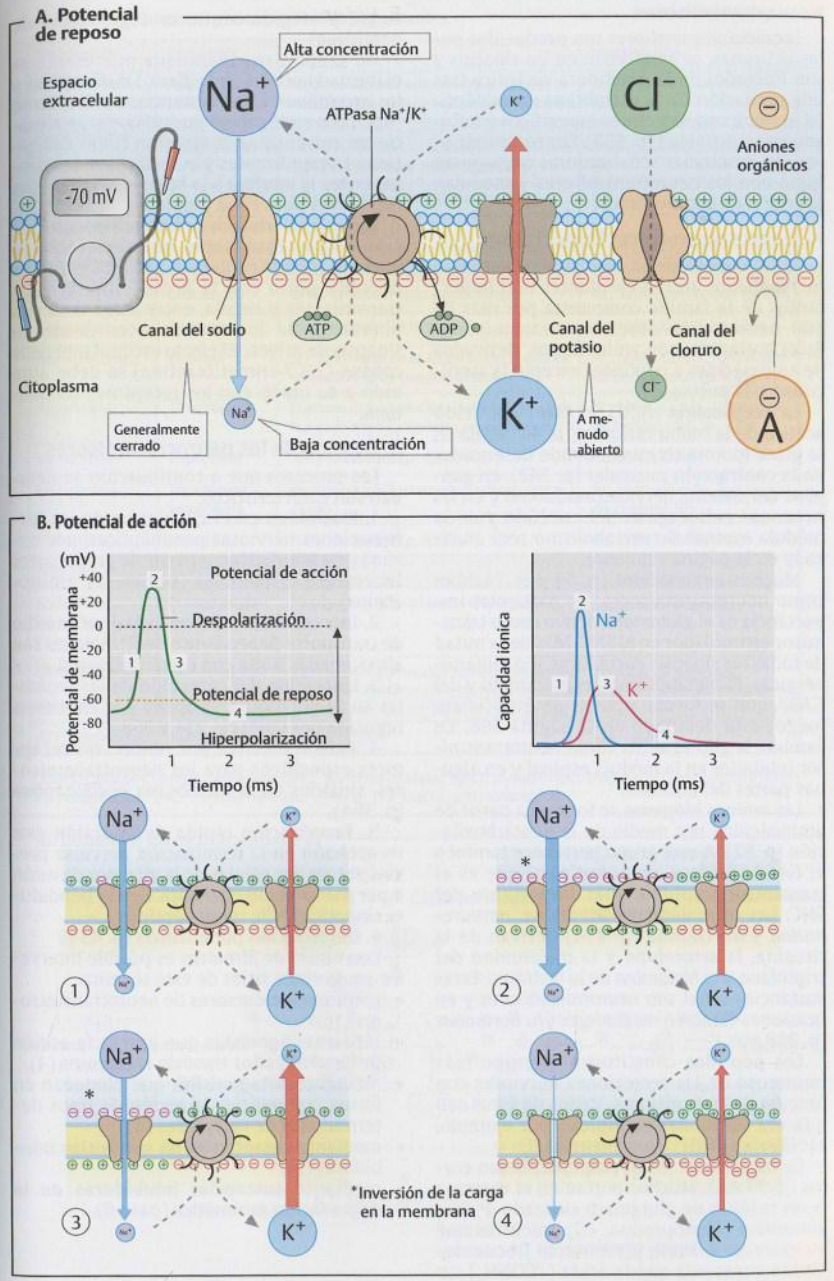
(**1**) El proceso comienza con la apertura de los canales de Na^+ regulados por la diferencia de potencial (p. 402). Los iones de Na^+ ingresan en la célula debido a su alto potencial de equilibrio (ver **A**) e intervienen localmente en el potencial de membrana (**despolarización**).

(**2**) Los canales de Na^+ enseguida se cierran de nuevo, de modo que el ingreso de cargas positivas se mantiene sólo por un lapso muy breve.

(**3**) Debido al aumento del potencial de membrana se abren los canales de K^+ dependientes de la tensión y fluyen hacia afuera los iones K^+. Además, la ATPasa Na^+/K^+ bombea nuevamente hacia afuera los iones de Na^+ que ingresaron. Esto determina la **repolarización** de la membrana.

(**4**) Por un tiempo muy breve, a través de ambos mecanismos el potencial de membrana disminuye, incluso por debajo del potencial de reposo (**hiperpolarización**). También los canales de K^+ se cierran después de unos pocos milisegundos. A partir de ese momento, la neurona es nuevamente excitable.

Globalmente en el transcurso de un **potencial de acción** sólo se despolariza una fracción muy pequeña de la membrana. El proceso puede repetirse después de un corto período refractario. La conducción del potencial de acción sobre la superficie de la neurona se produce porque el potencial de membrana aumentado localmente dispara la apertura de los canales iónicos vecinos dependientes del voltaje, con lo cual la excitación de la membrana se propaga por toda la célula como una *ola de despolarización*.



Neurotransmisores

Los *neurotransmisores* son producidos por las neuronas, se almacenan en las sinapsis y son liberados en la hendidura sináptica tras una excitación. En la membrana postsináptica se unen con receptores específicos e influyen en su actividad (p. 358). Los *cotransmisores* son sustancias señalizadoras que operan junto con los neurotransmisores y modulan la acción de estos últimos.

A. Neurotransmisores importantes

En el cuadro de la página siguiente son mencionados los representantes más importantes de la familia compuesta por más de 100 neurotransmisores o cotransmisores. Estas sustancias son aminoácidos, derivados de aminoácidos o péptidos (excepto la acetilcolina y la purina).

La **acetilcolina** (ACh), el éster del ácido acético de la *colina* catiónica (p. 40) actúa en la placa motora terminal, donde desencadena la contracción muscular (p. 342), en ganglios del sistema nervioso autónomo y en las neuronas colinérgicas del encéfalo y de la médula espinal. Su metabolismo será analizado en la página siguiente.

Muchos **aminoácidos** (p. 50 y ss.) actúan como neurotransmisores. De particular importancia es el *glutamato*, activo como transmisor estimulador en el SNC. Más de la mitad de todas las sinapsis encefálicas son glutaminérgicas. El metabolismo del glutamato y del GABA que se forma a partir de éste (véase luego) está detallado en la página 366. En cambio, la *glicina* actúa como neurotransmisor inhibidor en la médula espinal y en algunas partes del encéfalo.

Las **aminas biógenas** se forman a partir de aminoácidos por medio de la descarboxilación (p. 52). A este grupo pertenece también el *GABA* (ácido γ-aminobutírico) que es el transmisor inhibidor más importante del SNC. Las *catecolaminas dopamina, noradrenalina* y *adrenalina* (p. 434) derivan de la tirosina, la *serotonina* y la *melatonina* del triptófano y la *histamina* de la histidina. Estas sustancias señal son *neurotransmisores* y en ocasiones también *mediadores* y/u *hormonas* (p. 398 y ss.).

Los **péptidos** constituyen el grupo más numeroso de las secreciones nerviosas con función de transmisores. Varios de éstos son a la vez hormonas peptídicas, por ejemplo, *tiroliberina* (TRH) y *angiotensina II*.

La mayoría de los neuropéptidos son cortos (3-30 AA). Muchos portan en el extremo *N* un residuo de glutamato ciclizado a *piroglutamato* (5-oxoprolina, <G), mientras que su extremo *C* suele presentarse frecuentemente como una amida ácida ($-CONH_2$) sin carga, protegida contra la degradación de peptidasas.

Un grupo particularmente interesante es el formado por las *endorfinas*, las *dinorfinas* y las *encefalinas*. Estas sustancias actúan como "opiáceos endógenos" puesto que ante situaciones extremas se comportan como analgésicos, tranquilizantes y euforizantes. Las drogas como la *morfina* o la *heroína* activan a los receptores para estos péptidos.

Todos los **derivados de las purinas** con función de cotransmisores son nucleótidos o nucleósidos que contienen adenina. El ATP es liberado junto con la acetilcolina y otros transmisores y regula, entre otras cosas, la liberación de los transmisores desde su sinapsis de origen. El efecto estimulante de la *cafeína* (1,3,7-trimetilxantina) se debe ante todo a su unión con los receptores de adenina.

B. Destino de los neurotransmisores

Los procesos que a continuación se detallan son característicos:

1. **Biosíntesis** en el citoplasma de las terminaciones nerviosas presinápticas, por enzimas características, a partir de precursores fácilmente disponibles (suelen ser aminoácidos).
2. **Ingreso activo** en vesículas, por medio de transporte dependiente de H^+. A veces son almacenadas junto con cotransmisores.
3. **Liberación** del contenido de las vesículas en la hendidura sináptica por exocitosis regulada por Ca^{2+} (pp. 214 y 358).
4. **Acción** efectiva por unión con receptores específicos para los neurotransmisores, situados en la membrana postsináptica (p. 364).
5. **Terminación rápida de la acción** por recaptación en la terminación nerviosa presináptica y por células de la glía, por difusión o por inactivación enzimática en la hendidura sináptica (ACh, neuropéptidos).
6. **Degradación** por enzimas (p. 434).

Con el uso de *fármacos* es posible intervenir en diversos sitios de este sistema:

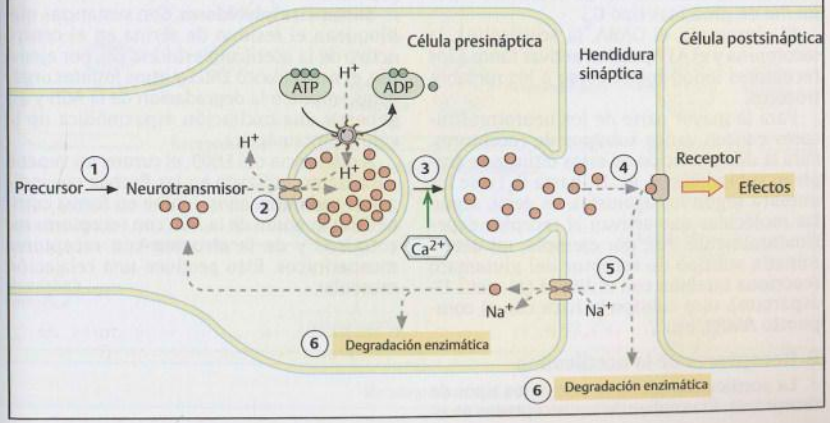
- mediante **precursores** de neurotransmisores (1),
- mediante **agonistas** que imitan la acción de determinados tipos de receptores (4),
- mediante **antagonistas**, que bloquean en forma competitiva la acción de tipos determinados de receptores (4),
- mediante **recaptación de sustancias** inhibidoras (5),
- mediante **sustancias inhibidoras de la degradación enzimática** (paso 6).

A. Neurotransmisores y cotransmisores importantes

Transmisor	Precursor	Funciones	Inactivación
Acetilcolina	Acetil CoA y colina	NT generalmente estimuladores, control de neuronas, glándulas y contracción muscular	ACh-esterasa, Rc de colina (p. 365)
Aminoácidos			
Glutamato	–	El NT estimulador más importante	Rc
Aspartato	–	NT estimulador menos frecuente	Rc
Glicina	–	NT inhibidor	Rc
Aminas biogénicas			
GABA	Glutamato	El NT inhibidor más importante	Rc, GABA-derivación (p. 366)
Dopamina	Tirosina	Inhibición de las neuronas	Rc, MAO, COMT (p. 435)
Noradrenalina	Tirosina	NT, hormona de la adaptación al estrés; elevación de la presión arterial	Rc, MAO, COMT, formación de conjugados (p. 435)
Adrenalina	Tirosina	Hormona de la adaptación al estrés, elevación de la presión arterial, regulación del metabolismo; NT	Rc, MAO, COMT, formación de conjugados (p. 435)
Serotonina	Triptófano	NT y mediador (p. 437)	Rc, MAO, COMT
Melatonina	Triptófano/ serotonina	Hormona y NT, control del ritmo circadiano	Rc, hidroxilación, formación de conjugados
Histamina	Histidina	NT y mediador (p. 437)	Rc, COMT, MAO, DAO
Péptidos			
Endorfinas Dinorfinas Encefalinas	Proopiomelanocortina	Hormona y NT, opiáceos endógenos	Escisión de péptidos
Otros péptidos	Aminoácidos	Cotransmisor, con muchas funciones especiales	Escisión de péptidos
Purinas			
ATP, adenosina	Nucleótidos	Cotransmisor	Hidrólisis, Rc

COMT: catecol-O-metiltransferasa; DAO: diamino-oxidasa; MAO: monoamino-oxidasa; NT: neurotransmisor; Rc: recaptación; SNC: sistema nervioso central; TGI: tracto gastrointestinal.

B. Destino de los neurotransmisores



Receptores de los neurotransmisores

Los receptores de neurotransmisores están integrados en la membrana de la célula postsináptica y allí controlan una corriente de iones o un proceso de transducción de señales (p. 398 y ss.).

A. Receptores de los neurotransmisores

La cantidad conocida de receptores de neurotransmisores es considerable. En el cuadro de la página siguiente se mencionan sólo los más importantes. Según su forma de actuar se distinguen dos grandes grupos de receptores. Los **receptores ionotrópicos** son *canales iónicos regulados por ligandos* (mitad izquierda del cuadro; estructura: p. 402). Los receptores para transmisores estimuladores (*excitatorios*) están indicados en el cuadro por el signo (+); éstos permiten el ingreso de cationes, sobre todo de Na^+. La apertura de los canales iónicos después de la unión con el transmisor determina la *despolarización* local de la membrana postsináptica. Los neurotransmisores *inhibidores* (p. ej., GABA y glicina) dejan ingresar Cl^- a la célula. Esto refuerza el potencial de reposo negativo de la membrana y dificulta la acción de los transmisores estimuladores por medio de la *hiperpolarización*. La transducción de señales en los receptores ionotrópicos se produce rápidamente. En cambio, los **receptores metabotrópicos** (mitad derecha del cuadro) son más lentos, están acoplados a proteínas G (p. 404) e influyen por medio de ellas en la *formación de segundos mensajeros*. Los receptores que trabajan junto con proteínas del tipo G_s elevan la concentración de AMPc en la célula postsináptica, mientras que los que activan las proteínas G_i reducen esa concentración. Otros receptores aumentan la concentración intracelular de iones Ca^{2+} por medio de proteínas tipo G_q.

El glutamato, el GABA, la acetilcolina, la serotonina y el ATP pueden activar tanto a los receptores ionotrópicos como a los metabotrópicos.

Para la mayor parte de los neurotransmisores existen varios **subtipos de receptores**. Para la diferenciación de estos últimos se emplean subíndices (p. ej., D_1 hasta D_5) o se los nombra según los agonistas, es decir, según las moléculas que activan al receptor experimentalmente. Así, por ejemplo, un determinado subtipo de receptor del glutamato reacciona también con el *NMDA* (*N*-metil-D-aspartato), otro subtipo lo hace con el compuesto *AMPA*, etc.

B. Receptores de la acetilcolina

La acetilcolina (ACh) se une a dos tipos de receptores. El nombre de los **receptores nicotínicos de la ACh** hace referencia al alcaloide *nicotina* del tabaco. Muchas de las acciones fisiológicas de la nicotina se basan en este hecho. El receptor nicotínico es de *tipo ionotrópico*. Al unirse con la acetilcolina se abre el canal iónico y así permite el ingreso por difusión de iones de sodio en la célula postsináptica y la salida de iones de K^+ (véase **A**). Los **receptores muscarínicos de la ACh** (hay al menos 5 subtipos) son, en cambio, *metabotrópicos*. Su nombre proviene del alcaloide *muscarina* que se encuentra, entre otros, en el hongo *Amanita muscaria*. La muscarina se une al receptor igual que la ACh, pero al contrario de lo que ocurre con ésta, no es degradada y por ende conduce a una excitación duradera de la musculatura. Los receptores muscarínicos de ACh influyen sobre la concentración de AMPc de las células postsinápticas. Los subtipos M_1, M_3 y M_5 aumentan esa concentración mientras que los subtipos M_2 y M_4 la disminuyen (véase **A**).

C. Metabolismo de la acetilcolina

La **acetilcolina** se forma en el citoplasma del axón presináptico a partir de la acetil-CoA y la colina [**1**] y se acumula en **vesículas sinápticas**, cada una de las cuales contiene 1000 a 10 000 moléculas de ACh. Después de vaciarse por exocitosis (p. 214) el transmisor llega por difusión a los receptores situados en la membrana postsináptica. Enseguida comienza en la hendidura sináptica la inactivación de la ACh, por hidrólisis, con acetato y colina como productos. La reacción es catalizada por la *acetilcolinesterasa* [**2**], que en pocos milisegundos degrada a la acetilcolina secretada. El producto **colina** de la hidrólisis es recapturado por la neurona presináptica y utilizado nuevamente para la síntesis de ACh [**3**].

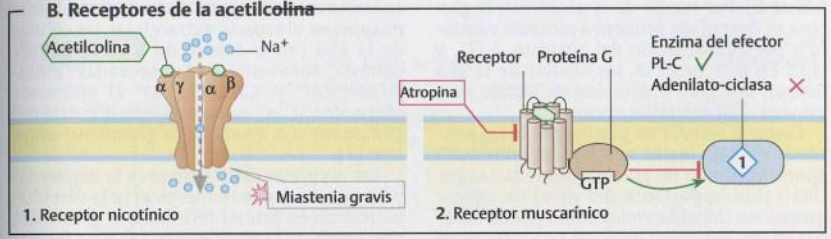
Sustancias inhibidoras. Son sustancias que bloquean el residuo de serina en el centro activo de la acetilcolinesterasa [2], por ejemplo, el neurotóxico *E605* y otros *fosfatos orgánicos*, impiden la degradación de la ACh y así generan una excitación espasmódica de la célula postsináptica.

A diferencia del E605, el *curare*, un veneno paralizante utilizado en las flechas por indígenas sudamericanos, inhibe en forma competitiva la unión de la ACh con receptores nicotínicos y de la *atropina* con receptores muscarínicos. Esto produce una relajación muscular.

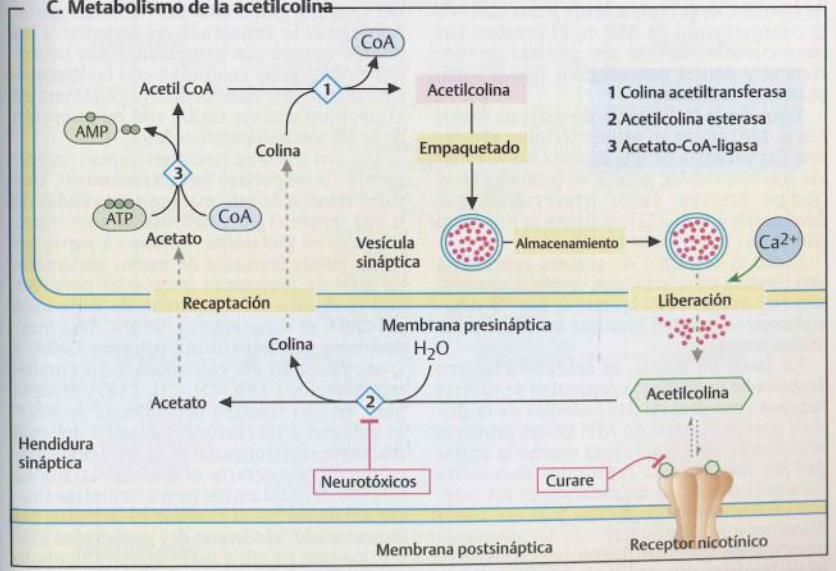
A. Receptores de los neurotransmisores

Ionotrópicos				Metabotrópicos			
Transmisor	Receptor	Iones	Acción	Transmisor	Receptor	Segundo mensajero	Acción
Acetilcolina	Acetilcolina (nicotínico)	Na^+	+	Acetilcolina	Acetilcolina (muscarínico) M1, M3, M5, M2, M4	$[Ca^{2+}]$ [AMPc]	+ –
Serotonina	$5HT_3$	Na^+	+	Serotonina " "	$5HT_1$ $5HT_2$ $5HT_4$	[AMPc] [AMPc] [AMPc]	+ + –
Glutamato " "	AMPA NMDA Kainato	Na^+,K^+ Na^+,K^+,Ca^{2+} Na^+,K^+	+ + +	Noradrenalina " "	α_1 α_2 β_1, β_2, β_3	$[Ca^{2+}]$ [AMPc] [AMPc]	+ + –
GABA	GABAa	Cl^-	–	Dopamina "	D_1,D_5 D_2 D_3 D_4	[AMPc] [AMPc]	+ –
Glicina	Glicina	Cl^-	–	Péptidos opiáceos	δ, κ, μ	[AMPc]	–

B. Receptores de la acetilcolina



C. Metabolismo de la acetilcolina



Metabolismo del SNC

El cerebro y otras regiones del sistema nervioso central (SNC) tienen una necesidad de ATP muy elevada. Aunque el cerebro representa sólo alrededor del 2% de la masa corporal, consume aproximadamente el 20% del oxígeno ingresado y cerca del 60% de la glucosa. La alta necesidad de energía de las neuronas se debe sobre todo a las bombas de iones dependientes de ATP (en especial la Na^+/K^+ ATPasa) y a otros procesos de transporte activo que son necesarios para la conducción del estímulo.

A. Metabolismo energético del cerebro

Normalmente la **glucosa** es el único metabolito a partir del cual el cerebro puede obtener cantidades suficientes de ATP. Los lípidos no pueden atravesar la **barrera hematoencefálica** y los aminoácidos se encuentran disponibles en el cerebro en muy escasa cantidad (véase **B**). Por medio de la glucólisis, la glucosa es degradada primero a *piruvato* y *lactato* y por endoxidación del piruvato, a CO_2 y H_2O. En este proceso, las células de la glía forman una gran proporción de lactato para proveer a las neuronas vecinas.

Como la reserva de glucógeno de las neuronas es baja, estas células dependen del aporte continuo de glucosa desde la sangre. Una caída importante del nivel de azúcar sanguíneo (*hipoglucemia*) como puede suceder en los diabéticos luego de una sobredosis de insulina, lleva rápidamente a una caída de la concentración de ATP en el cerebro. Las consecuencias de esto son pérdida de conciencia y déficit neurológicos que pueden ocasionar la muerte.

También la deficiencia de oxígeno (*hipoxia*, p. 126) afecta en primer término al cerebro. Las secuelas de una hipoxia breve todavía son reversibles, pero si se prolonga en el tiempo ocurren daños irreversibles que finalmente llevan a la insuficiencia funcional completa ("*muerte cerebral*").

Como el consumo de glucosa representa una medida de la actividad cerebral, con técnicas de imágenes en las que se usa *^{18}F-desoxiglucosa* se pueden localizar las áreas cerebrales activas.

En fases de ayuno, el cerebro adquiere después de unos días la capacidad de utilizar **cuerpos cetónicos** (p. 318) además de la glucosa para la síntesis de ATP. En las primeras semanas de ayuno aumenta mucho la actividad de las enzimas cerebrales necesarias para ese proceso. La degradación de los cuerpos cetónicos ahorra glucosa y de ese modo disminuye la degradación de las proteínas musculares, que mantienen la gluconeogénesis hepática durante el ayuno. Después de algunas semanas la magnitud de las proteínas musculares disminuye hasta 1/3 del valor inicial. Sin embargo, los cuerpos cetónicos no pueden reemplazar por completo a la glucosa en el SNC, donde son degradados sólo hasta lactato.

Los neonatos utilizan los cuerpos cetónicos de forma eficiente, de modo que pueden tolerar menores niveles de glucosa.

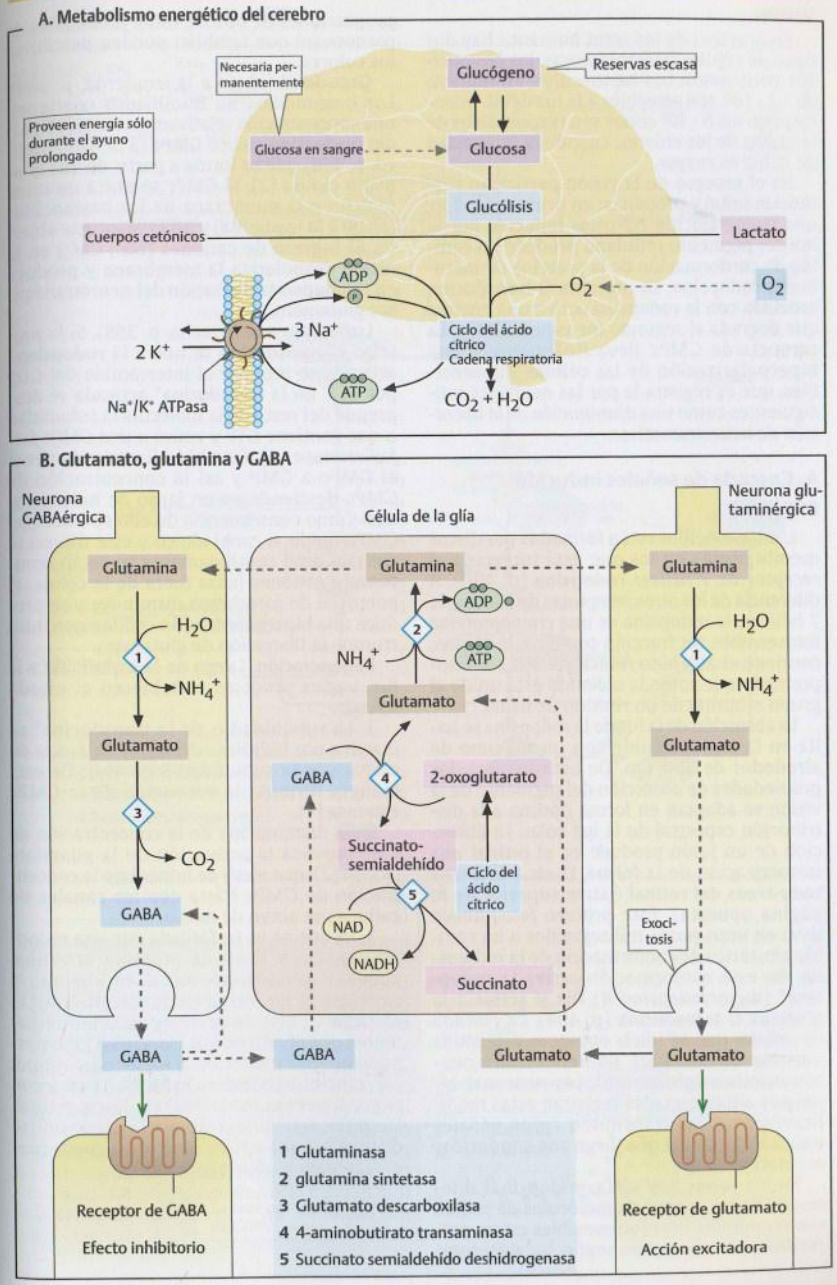
B. Glutamato, glutamina y GABA

Los aminoácidos proteinógenos **glutamato** (Glu) y la amina derivada del glutamato **4-aminobutirato** (GABA) pertenecen al grupo de los **neurotransmisores** más importantes del cerebro (p. 362). Ambos son sintetizados en el propio cerebro. En el metabolismo de estas sustancias participan, además de las **neuronas** que usan Glu o GABA como transmisores, las **células de la glía**.

Como el glutamato y el GABA no pueden aparecer en forma no controlada como transmisores en el espacio extracelular, las células de la glía (en el centro de **B** en la página opuesta) suministran a las neuronas "glutaminérgicas" y "GABAérgicas" el precursor **glutamina** (Gln), que producen a partir del glutamato con ayuda de la *glutamina-sintetasa* [1].

Las neuronas GABAérgicas (a la izquierda) y las neuronas glutaminérgicas (a la derecha) hidrolizan en primer término a la glutamina con ayuda de la *glutaminasa* [2] para formar nuevamente glutamato. Las neuronas glutaminérgicas lo almacenan en vesículas y los liberan cuando son estimuladas. Las neuronas GABAérgicas continúan con la degradación puesto que transforman el glutamato en el neurotransmisor GABA, con intervención de la *glutamato-descarboxilasa* [3].

Los dos tipos de neuronas captan nuevamente su respectivo neurotransmisor. Una parte retorna de esta manera a las células de la glía, donde el glutamato vuelve a ser transformado en glutamina. También a partir del GABA puede formarse de nuevo glutamato. La serie de reacciones necesarias para eso, que se conoce con el nombre de **derivación del GABA**, es característica del SNC. Una *transaminasa* [4] transforma primero GABA y 2-oxoglutarato en glutamato y succinato-semialdehído ($^-OOC\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CHO$). El aldehído, en una reacción dependiente de NAD^+ es oxidado a succinato [5] a partir del cual mediante reacciones del ciclo del ácido cítrico puede regenerarse el 2-oxoglutarato. La función del glutamato como neurotransmisor excitador en el cerebro es la causa del denominado "síndrome del restaurante chino", porque en ellos suele usarse glutamato para realzar sabores.



Visión

En la retina de los seres humanos hay dos tipos de células fotorreceptoras, los *bastoncillos* y los *conos*. Los bastoncillos, en número de $1{,}2 \cdot 10^8$, son sensibles a la luz débil, mientras que los $6 \cdot 10^6$ conos son responsables de la visión de los colores, cuando la intensidad de la luz es mayor.

En el proceso de la visión participan sustancias señal y proteínas: en primer término, una *isomerización cis-trans inducida por la luz* del pigmento retiniano produce un cambio de conformación de la proteína de membrana rodopsina. La proteína G transducina asociada con la rodopsina activa una enzima que degrada al segundo mensajero GMPc. La carencia de GMPc lleva finalmente a una hiperpolarización de las células fotosensibles, que es registrada por las neuronas subsiguientes como una *disminución de la liberación de neurotransmisor*.

A. Cascada de señales inducida por la luz

Los bastoncillos están formados por discos membranosos en los que está integrado el *receptor de 7 hélices* **rodopsina** (p. 400). A diferencia de los otros receptores de la clase de 7 hélices, la rodopsina es una *cromoproteína* fotosensible. Su fracción proteica, la **opsina**, contiene el aldehído **retinal** (p. 392), un isoprenoide que como la *aldimina* está unido al grupo ε–amino de un residuo de lisina.

La absorción de la luz de la rodopsina se halla en la región visible con un máximo de alrededor de 500 nm. De esta manera, las propiedades de absorción del pigmento de la visión se adaptan en forma óptima a la distribución espectral de la luz solar. La absorción de un fotón produce en el retinal una isomerización de la **forma 11-*cis*** a la forma **todo-trans del retinal** (parte superior de la página opuesta). Este *proceso fotoquímico* lleva en unos pocos milisegundos a un cambio alostérico de conformación de la rodopsina. En esta conformación activa la **rodopsina*** (*metarrodopsina II*) fija y activa a la proteína G **transducina** (p. 404). La *cascada de señales* que se inicia entonces determina que los bastoncillos liberen *menos* neurotransmisor (glutamato). Las neuronas bipolares allí conectadas registran estas modificaciones y las transmiten como señales indicadoras de luz que luego son conducidas al cerebro.

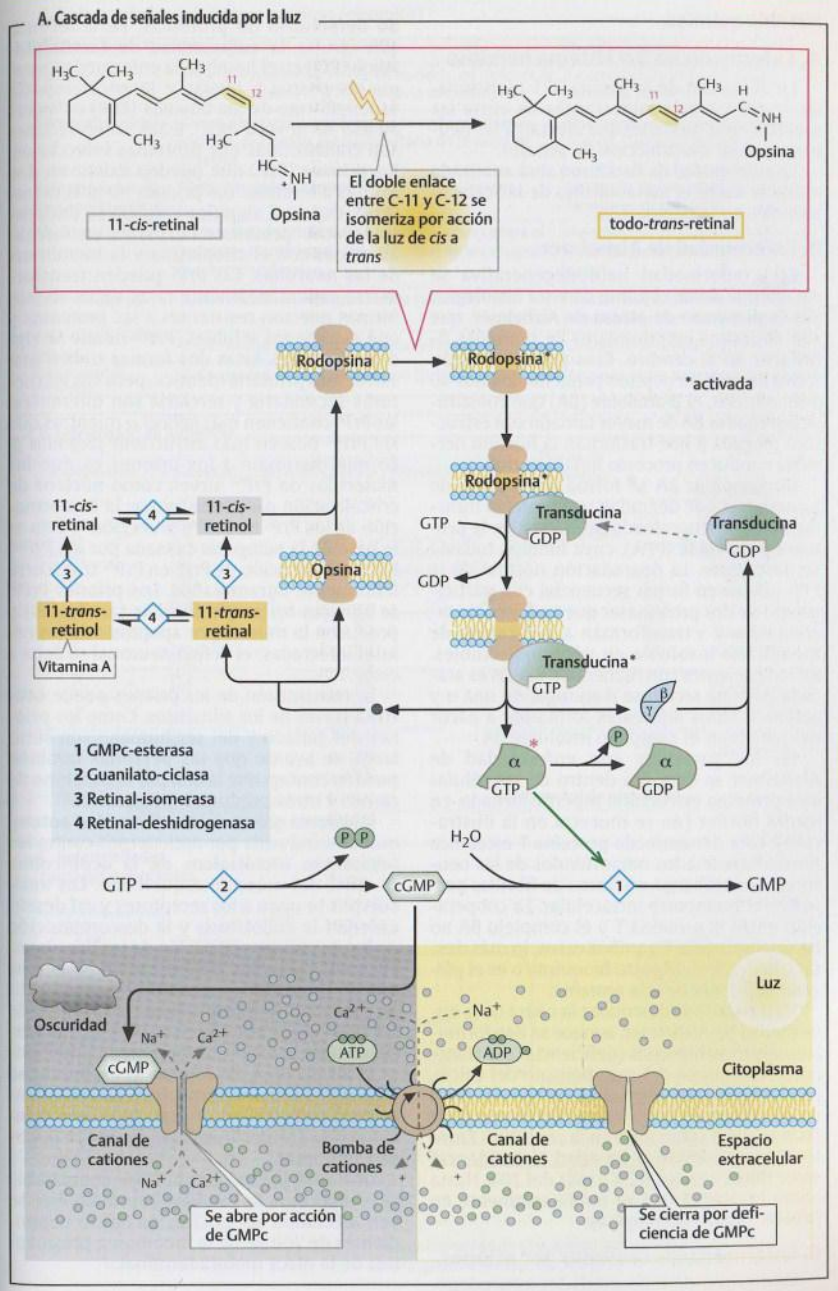
En los **conos** hay varias rodopsinas diferentes. Todas contienen moléculas de retinal como componentes fotosensibles cuyas propiedades de absorción, según las diferentes proporciones de opsina, están moduladas de manera tal que también pueden percibirse los colores.

Oscuridad (abajo a la izquierda, p. 369). Los bastoncillos no iluminados contienen una concentración relativamente alta (70 μM) del nucleótido cíclico **GMPc** (3′,5′-GMP cíclico, p. 406) que se forma a partir de una *guanilato ciclasa* [2]. El GMPc se une a un canal iónico en la membrana de los bastoncillos (abajo a la izquierda) y así lo mantiene abierto. El ingreso de cationes (Na^+, Ca^{2+}) en la célula despolariza la membrana y produce en la sinapsis la liberación del neurotransmisor *glutamato*.

Luz (abajo a la derecha, p. 369). Si la proteína G **transducina** se une a la **rodopsina*** activada se produce el intercambio del GDP por GTP. En la **transducina*** activada se desprende del resto de la molécula la subunidad α que contiene GTP y activa a una *GMPc-fosfodiesterasa* [1]. Ésta hidroliza rápidamente el GMPc a GMP y así la concentración de GMPc desciende en un lapso de milisegundos. Como consecuencia de ello se disocia el GMPc unido al canal iónico y este último se cierra. Como continuamente se están bombeando cationes hacia fuera de la célula, el potencial de membrana disminuye y se produce una **hiperpolarización** celular, que interrumpe la liberación de glutamato.

Regeneración. Luego de la exposición a la luz, varios procesos restablecen el estado inicial:

1. La subunidad α de la transducina* se inactiva por hidrólisis del GTP y se asocia de nuevo con la subunidad β (p. 404). De esta manera termina la activación de la GMPc esterasa [1].
2. La disminución de la concentración de Ca^{2+} provoca la activación de la *guanilato ciclasa* [2], que eleva de inmediato la concentración de GMPc hasta que los canales de cationes se abren de nuevo.
3. La opsina es fosforilada por una rodopsina-cinasa y fija a la proteína *arrestina*. Luego el todo-*trans*-retinol es liberado y regenerado en forma enzimática hasta 11-cis-retinal. Esto se produce ya sea directamente por acción de una *isomerasa* [3] o después de una reducción a todo-*trans*-retinol [4] transformándose en la forma 11-*cis* y con la consiguiente oxidación, en 11-cis-retinal. Después, esta última sustancia puede unirse de nuevo a una opsina libre, y así queda preparada para el ciclo siguiente.



Patobioquímica

A. Enfermedades del sistema nervioso

En el cuadro de la página 371 mencionamos sólo las más importantes de entre las muchas enfermedades que afectan a las neuronas y a su transducción de señales.

La *enfermedad de Parkinson* será analizada al tratar sobre el metabolismo de las catecolaminas, en la página 434.

B. Enfermedad de Alzheimer

Esta enfermedad neurodegenerativa se caracteriza desde el punto de vista histológico por la presencia de **placas de Alzheimer**, que son depósitos extracelulares de proteínas fibrilares en el cerebro. Esas proteínas están formadas por un péptido pequeño de unos 40 aminoácidos, el **β-amiloide** (βA) que constituye **agregados βA** de mayor tamaño con estructura plegada β que trastornan la función nerviosa e inducen procesos inflamatorios.

El complejo βA se forma por acción de proteinasas que degradan una *proteína transmembrana* denominada **precursor de la proteína β-amiloide** (**PPA**), cuya función todavía se desconoce. La degradación normal de la PPA ocurre en forma secuencial con participación de dos proteinasas que en forma de *secretasas* α y γ transforman a la proteína de membrana insoluble en péptidos solubles. En los pacientes con Alzheimer, la PPA es atacada por una *secretasa* β en lugar de una α y actúa en sitios diferentes formando a partir del precursor el complejo insoluble βA.

En los pacientes con enfermedad de Alzheimer se deposita dentro de las células otra proteína estructural hiperfosforilada, en forma fibrilar (no se muestra en la ilustración). Esta denominada **proteína T** estabiliza normalmente a los microtúbulos de las neuronas; sin embargo, en forma de fibrillas perjudica el transporte intracelular. La cooperación entre la proteína T y el complejo βA no ha sido aclarada. En ambos casos, lo más destacado desde el aspecto bioquímico es el *plegado deficiente de una proteína*.

Hasta ahora se desconoce la causa de la enfermedad de Alzheimer, aunque se han formulado diversas hipótesis (deficiencias del transporte, trastornos del metabolismo del calcio, participación de iones de Cu o de Al). Esta enfermedad de larga evolución y con final fatal aparece sobre todo en la senectud. Entre los 65 y los 85 años de edad la incidencia crece desde cerca del 2% a más del 20%. Hasta ahora el diagnóstico se funda solamente en pruebas neuropsicológicas.

C. Enfermedades causadas por priones

Este grupo de enfermedades neurodegenerativas también se distingue por el plegado defectuoso de proteínas. Pertenecen a este grupo la **enfermedad de Creutzfeld-Jakob** (**ECJ**) en el hombre, la enfermedad **scrapie** en perros y ovejas y la encefalopatía espongiforme de los bovinos (**EEB**) o *"enfermedad de la vaca loca"*. Estas enfermedades son transmitidas por proteínas infecciosas, los **priones** (**PrP**) que pueden existir en dos formas diferentes. Los priones no infecciosos (PrP^C, donde C significa celular) se encuentran como proteínas normales en formas asociadas con el citoplasma y la membrana de las neuronas. Las PrP^C pueden transformarse espontáneamente raras veces en isoformas que son resistentes a las proteasas y que son menos solubles (PrP^{Sc} donde Sc significa scrapie). Estas dos formas tienen una estructura primaria idéntica, pero sus estructuras secundaria y terciaria son diferentes: las PrP^C contienen más *hélices* α mientras que las PrP^{Sc} poseen más *estructuras plegadas* β. Lo que distingue a los priones es que las moléculas de PrP^{Sc} sirven como núcleos de cristalización para transformar la conformación de los PrP^C en PrP^{Sc} ("infección"). Ésta es la base de la *patogenia* causada por los PrP^{Sc}. La transformación de PrP^C en PrP^{Sc} transcurre lentamente durante años. Los priones PrP^{Sc} se agregan formando fibrillas (amiloides) y producen la muerte por apoptosis de las células infectadas; el déficit neuronal se debe a esto.

La transmisión de los priones puede ocurrir a través de los alimentos. Como los priones del ganado y del ser humano son similares, se asume que las personas también pueden contagiarse la EEB por el consumo de carnes y otros productos infectados.

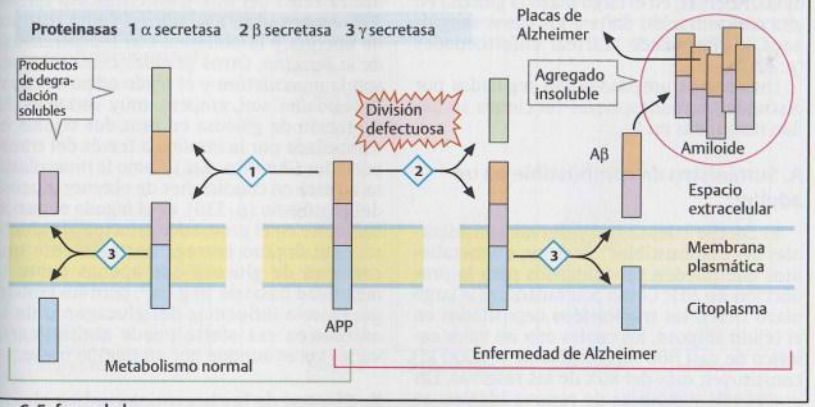
Miastenia gravis. Esta **enfermedad autoinmune** es inducida por anticuerpos contra los **receptores nictotínicos de la acetilcolina** (p. 364) del músculo esquelético. Los anticuerpos se unen a los receptores y así desencadenan la endocitosis y la descomposición de los receptores por acción de los lisosomas. Por esta causa, los pacientes con miastenia gravis tienen menos receptores de acetilcolina funcionales. Esto produce incapacidad de los músculos para reaccionar en forma adecuada ante la estimulación repetida mediante la acetilcolina. En reposo, la excitabilidad muscular normal retorna. Para el tratamiento de la enfermedad se usan *sustancias inhibidoras de acetilcolinesterasa* (p. 364) e *inmunosupresores*.

Una enfermedad autoinmune comparable es el **síndrome de Lambert-Eaton**. En éste se ven afectados los canales de calcio dependientes de voltaje de la membrana presináptica de la placa motora terminal.

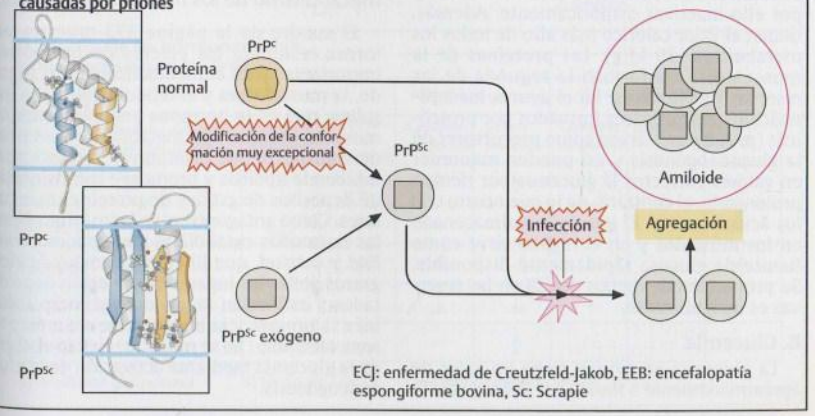
A. Enfermedades del sistema nervioso (ejemplos)

Enfermedad	Etiología	Consecuencias
Kernicterus	Hiperbilirrubinemia en recién nacidos, en quienes la barrera hematoencefálica todavía es incompleta	Lesiones del tronco encefálico causadas por la bilirrubina
Esclerosis múltiple	Desmielinización episódica de la sustancia blanca del SNC por lesión autoinmunitaria de la vaina de mielina	Trastornos de la percepción y psíquicos. Debilidad muscular
Enfermedades de los canales iónicos	Defectos genéticos raros de los canales iónicos	Epilepsia, ataxia, parálisis, formas familiares de migraña
Miastenia gravis	Enfermedad autoinmune por anticuerpos contra el receptor nicotínico de la acetilcolina de las sinapsis neuromusculares	Inactivación de la musculatura esquelética dependiente de la carga
Enfermedad de Alzheimer	Enfermedad neurodegenerativa (véase B)	Trastornos de la memoria y de la orientación; decadencia corporal
Enfermedades por priones	Enfermedad neurodegenerativa (véase C)	Deterioro neuronal progresivo
Enfermedad de Parkinson	Enfermedad neurodegenerativa (p. 435)	Acinesia, rigor, temblores (p. 435)

B. Enfermedad de Alzheimer



C. Enfermedades causadas por priones



ECJ: enfermedad de Creutzfeld-Jakob, EEB: encefalopatía espongiforme bovina, Sc: Scrapie

Integración del metabolismo I

En el centro del metabolismo de los hidratos de carbono se halla la **glucosa**, que puede ser aprovechada como portadora única de energía por todas las células y que como "azúcar de la sangre" está disponible para los tejidos en una concentración casi constante (**B**). Los sistemas de **regulación del azúcar en sangre** tienen la misión de satisfacer los muy variados requerimientos de los órganos (**C**) sin por ello permitir que decaiga significativamente el nivel de azúcar en sangre. Por otra parte, en la fase de reabsorción (p. 376) puede presentarse glucosa de los alimentos en gran cantidad, la que debe ser guardada rápidamente en forma especial de acumulación, para que no aumente demasiado el nivel de glucemia. Este aumento, en razón de la limitada capacidad de reabsorción de glucosa de los riñones (p. 334), ocasionaría pérdidas. Además, en el largo plazo la glucosa en alta concentración daña a los vasos sanguíneos, lo cual puede acarrear enfermedades (p. 430).

Los sucesos precitados son regulados por distintas hormonas, cuyas funciones se hallan resumidas en **C**.

A. Suministro de combustible en un adulto

El cuerpo cuenta con reservas considerables de "combustibles", es decir, de metabolitos que pueden ser utilizados para la producción de ATP. Como acumuladores a largo plazo sirven los **triglicéridos** depositados en el tejido adiposo, los cuales con un valor calórico de casi 500 MJ (megajoule = 1.000 kJ) constituyen más del 80% de las reservas. Las grasas son sustancias de reserva ideales: se acumulan en forma de gotitas insolubles y por ello inactivas osmóticamente. Además, tienen el valor calórico más alto de todos los metabolitos (39 kJ/g). Las **proteínas** de la musculatura conforman la segunda de las reservas movilizables. En el ayuno, los aminoácidos glucogénicos formados por proteólisis (p. 168 y ss.) sirven como precursores de la gluconeogénesis y así pueden mantener en valores correctos la glucemia por tiempo prolongado, al contrario de lo que ocurre con los ácidos grasos. El **glucógeno** almacenado en los músculos y en el hígado sirve como fuente de glucosa rápidamente disponible. Su proporción de menos del 2% en las reservas es insignificante.

B. Glucemia

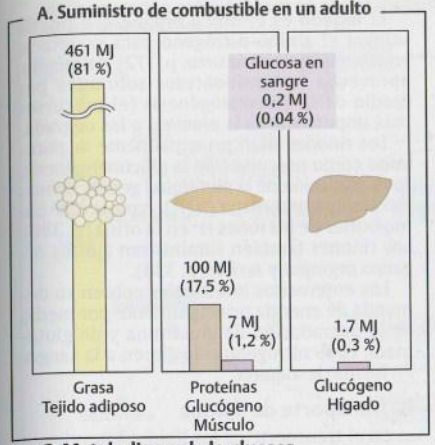
La glucemia en ayunas tiene un valor de aproximadamente 5 mmol · L^{-1} (90 mg · dL^{-1}). En el período posprandial (inmediatamente después de comer) puede elevarse en poco tiempo hasta 7-8 mmol · L^{-1} (p. 376), mientras que en ayuno duradero baja hasta un valor de 4 mmol · L^{-1} (p. 378). Un nivel de glucemia notablemente bajo (una *hipoglucemia*) significa un peligro agudo para el organismo, al contrario de lo que ocurre durante una hiperglucemia transitoria. Por eso es que contra una única hormona que hace descender la glucemia (la *insulina*), el cuerpo cuenta con varias que la elevan (*glucagón*, *adrenalina*, *cortisol*, etc.; véase **D**).

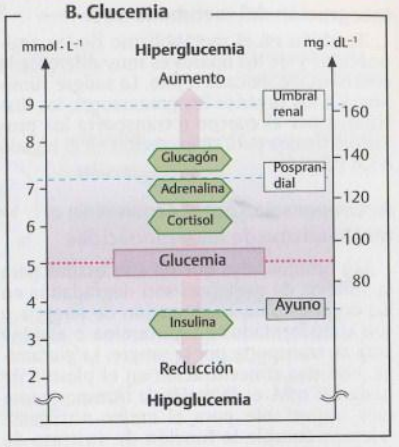
C. Metabolismo de la glucosa en los órganos

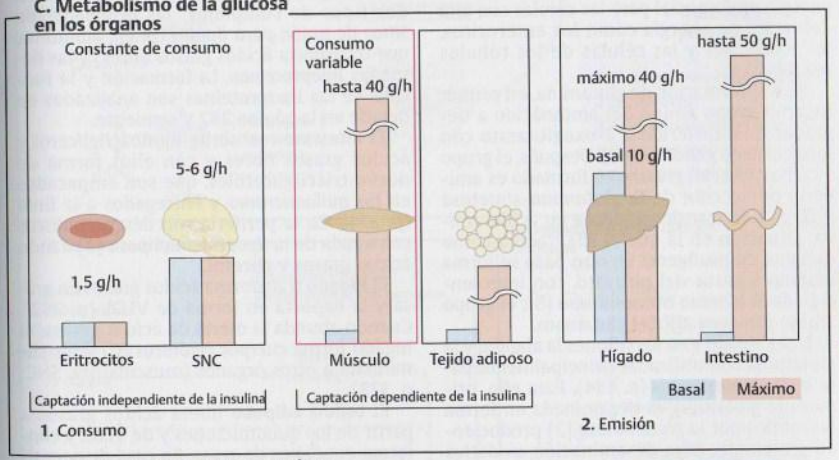
La utilización basal de glucosa en el adulto es normalmente de alrededor de 10 g · h^{-1} (gramos por hora). De esta cifra el *cerebro* utiliza cerca del 60% y los *eritrocitos* un 10-15%. Ambos usan a la glucosa como sustrato de energía y la obtienen con *independencia de la insulina*. Otros grandes consumidores son la *musculatura* y el *tejido adiposo*, cuyas necesidades son, empero, muy variables. La captación de glucosa en esos dos tejidos es estimulada por la *insulina* a través del transportador *Glut-4* (p. 428). Como la musculatura no está en condiciones de obtener glucosa del glucógeno (p. 136), es el *hígado* el que se convierte en el proveedor principal de glucosa. Este órgano entrega normalmente una cantidad de glucosa que apenas cubre la necesidad basal de 10 g · h^{-1}, pero sin embargo, bajo la influencia del glucagón o de la adrenalina esa oferta puede multiplicarse varias veces aunque por un tiempo breve.

D. Efectos de las hormonas sobre el metabolismo de los hidratos de carbono

El cuadro de la página 373 muestra en forma resumida los efectos de hormonas importantes para el metabolismo en el hígado, la musculatura y el tejido adiposo. La *insulina*, que es la hormona anabólica predominante, impulsa vías metabólicas y eventos de transporte que *disminuyen* la glucemia, inhiben la lipólisis y promueve la biosíntesis de depósitos de grasa y de proteínas musculares. Como antagonistas de la insulina obran las hormonas catabólicas *glucagón*, *adrenalina* y *cortisol*, que liberan glucosa y ácidos grasos desde los lugares donde están depositados y estimulan la gluconeogénesis. También la *tiroxina* y la hormona de crecimiento *somototropina* (no se muestra) elevan el nivel de la glucemia mediante activación de la gluconeogénesis.







D. Efectos de las hormonas sobre el metabolismo en los órganos

Hormona	Hígado				Músculo		Tejido adiposo		
	Captación de glucosa	Gluconeogénesis	Síntesis de glucógeno	Degradación de glucógeno	Captación de glucosa	Síntesis proteica	Captación de glucosa	Lipogénesis	Lipólisis
Insulina	↑ a)	⊥	↑	⊥	↑ b)	↑	↑ b)	↑	⊥
Glucagón	—	↑	⊥	↑	—	—	—	—	↑
Adrenalina	—	↑	—	↑	—	—	—	—	↑
Cortisol	—	↑	↑	—	⊥	⊥ c)	—	—	↑
Tiroxina	—	↑	—	—	—	↑	—	—	—

a) Mediante glucocinasa b) Mediante Glut-4 c) En tejidos extrahepáticos

Integración del metabolismo II

También en el metabolismo de los aminoácidos y de los lípidos es muy diferente la contribución de cada tejido. La sangre suministra a los órganos los precursores, los distribuye por el cuerpo o transporta los productos finales para su excreción en el hígado o los riñones.

A. Cooperación entre órganos en el metabolismo de los aminoácidos

Los aminoácidos que no son usados para la síntesis de proteínas son degradados en los órganos para la obtención de energía o son transformados en **glutamina** o **alanina** para su transporte por la sangre. La *glutamina*, con una concentración en el plasma de hasta 0,8 mM, es la *molécula transportadora* más importante para el *amino-nitrógeno*. Además cumple la función de sustrato de energía preferencial para las células con alta demanda de energía como los enterocitos, los leucocitos y las células de los túbulos renales.

Para la formación de glutamina, en primer lugar el grupo amino del aminoácido a degradar es transferido a 2-oxoglutarato con formación de *glutamato* [4]. Después, el grupo γ carboxilato del glutamato formado es amidado por acción de la *glutamino-sintetasa* ([5], p. 106) transformándose en ácido-amida, situación en la que el NH_4^+ actúa como donante de nitrógeno. En otro paso se forma *alanina* a partir del piruvato, con intervención de la *alanina transaminasa* [3]; el grupo amino proviene allí del glutamato.

En el hígado y en los riñones la alanina y la glutamina son utilizadas principalmente para la *gluconeogénesis* (p. 134). Para ello, primero la glutamina es desaminada en forma hidrolítica por la *glutaminasa* [2] produciendo glutamato, cuya desaminación oxidativa por la *glutamato-deshidrogenasa* [1] genera nuevamente 2-oxoglutarato (p. 172). La alanina es transferida de nuevo al piruvato mediante transaminación (p. 172).

La **musculatura** se especializa en la degradación de *aminoácidos de cadena ramificada* (*branched chain amino acids, BCAA*). Su amino-nitrógeno es incorporado, como ya se dijo, en glutamina y alanina a través del glutamato. También el *lactato*, que se forma cuando el músculo trabaja en régimen anaerobio, es transportado en parte hasta el hígado después de ser oxidado a piruvato y de ser transaminado en forma de alanina; en el hígado el lactato es reconstituido formando nuevamente glucosa. Desde el punto de vista funcional, este denominado *ciclo de la alanina* es comparable al ciclo de Cori (p. 344).

El **hígado** es el único órgano que puede utilizar el amino-nitrógeno para excretarlo en la *urea* (*ciclo de la urea*, p. 172). Asimismo, aprovecha los aminoácidos sobrantes por medio de la gluconeogénesis (el precursor más importante es la *alanina*) o los degrada.

Los **riñones** usan principalmente la *glutamina* como precursor de la gluconeogénesis. La degradación de la glutamina genera al mismo tiempo amoníaco (NH_3), para actuar como buffer de los iones H^+ en la orina (p. 338). Los riñones también suministran a otros órganos *arginina* y *serina* (p. 338).

Los enterocitos **intestinales** cubren su demanda de energía principalmente por medio de la degradación de glutamina y de glutamato, cuyo nitrógeno transfieren a la sangre en forma de alanina.

B. Transporte de lípidos

En el transporte de los lípidos intervienen dos tipos de complejos: las *proteínas con sitios de unión para lípidos* (p. ej., albúmina, que transporta ácidos grasos libres) y las llamadas *lipoproteínas*. La formación y la función de las lipoproteínas son analizadas en detalle en la página 282 y siguiente.

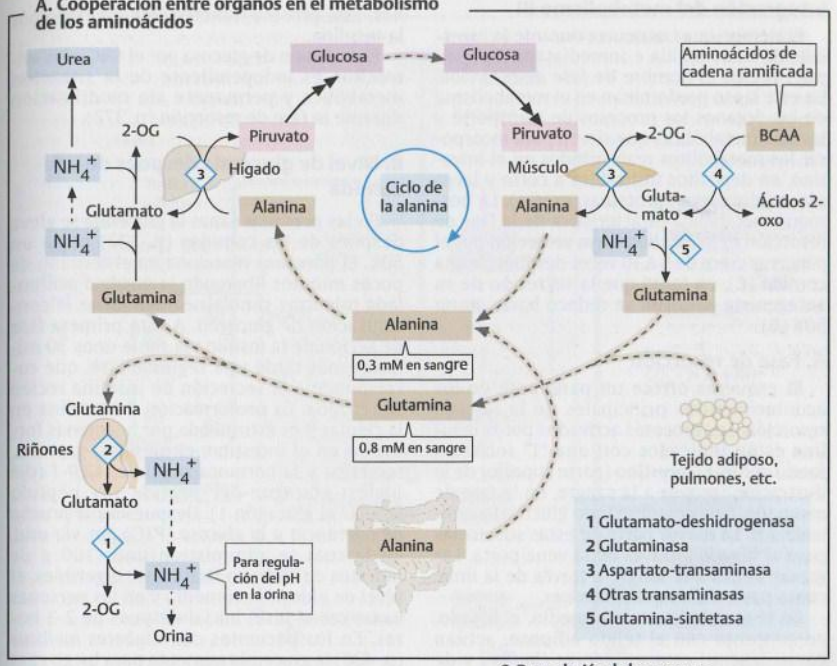
El **intestino** reabsorbe monoacilglicerol y ácidos grasos libres y con ellos forma de nuevo triacilgliceroles, que son empacados en los *quilomicrones* y entregados a la linfa (p. 274). En la periferia son descompuestos con ayuda de la *lipoproteína lipasa* [1] dando ácidos grasos y glicerol.

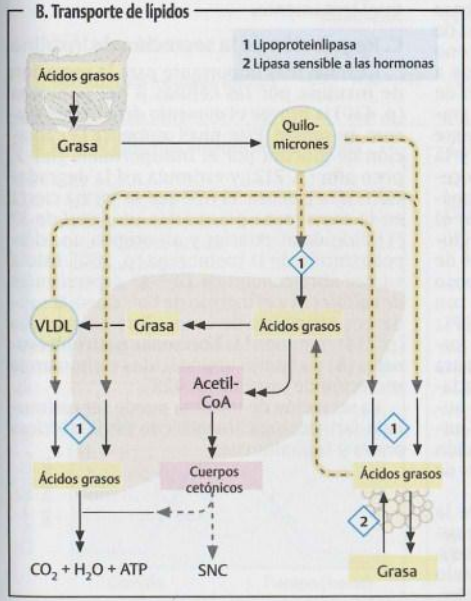
El **hígado** transforma ácidos grasos en grasa y la exporta en forma de VLDL (p. 282). Cuando abunda la oferta de ácidos grasos, el hígado forma *cuerpos cetónicos* (**C**) y los suministra a otros órganos (musculatura, SNC; p. 378).

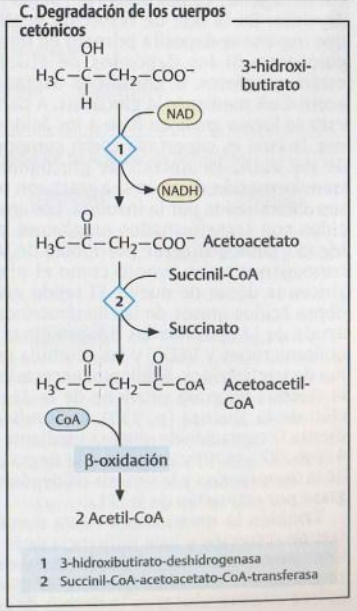
El **tejido adiposo** libera ácidos grasos a partir de los quilomicrones y de VLDL y conforma depósitos de grasa. En caso de necesidad, con ayuda de la *lipasa sensible a las hormonas* [2] se liberan de nuevo ácidos grasos que son usados por la musculatura, el hígado y otros órganos.

C. Degradación de los cuerpos cetónicos

El cuerpo cetónico más importante desde el punto de vista cuantitativo es el *β-hidroxibutirato* (p. 378). Para su utilización en el metabolismo primero es oxidado a acetoacetato [1]. Éste es activado por acción de la succinil-CoA por transferencia de CoA, dando *acetoacetil-CoA* [2] que por medio de una reacción de β-oxidación es degradado a *acetil-CoA*.







Integración del metabolismo III

El tiempo que transcurre durante la ingestión de una comida e inmediatamente después recibe el nombre de *fase de resorción*. En este lapso predominan en el metabolismo de los órganos los procesos de transporte y las vías metabólicas que sirven para incorporar los metabolitos reabsorbidos en el intestino, en depósitos utilizables a corto y largo plazo (glucógeno, proteínas, grasas). La hormona metabólica característica de la fase de resorción es la *insulina*, cuya secreción por el páncreas crece de 5 a 10 veces después de una comida (**C**), en tanto que la secreción de su antagonista *glucagón* se reduce hasta en un 50% (**B**).

A. Fase de resorción

El esquema ofrece un panorama de los acontecimientos principales de la fase de resorción. Los procesos activados por la insulina están indicados con una "I" sobre un fondo verde. El **intestino** (parte superior de la ilustración) provee a la sangre, en la fase de resorción, *azúcar* (sobre todo glucosa) y *aminoácidos*. La mayor parte de estas sustancias pasa al hígado a través de la vena porta. Las grasas llegan a la sangre a través de la linfa, como parte de los *quilomicrones*.

En el metabolismo intermedio, el **hígado**, en conjunto con el tejido adiposo, actúan como *órganos compensadores (buffer)* y de *depósito*. En la fase de resorción la glucosa que ingresa se deposita primero en forma de *glucógeno*. Si los depósitos de glucógeno están completos, la glucosa es degradada a acetil-CoA mediante la glucólisis. A partir de esto se forma *grasa* en base a los ácidos grasos, la cual es exportada como componente de los VLDL. La síntesis de glucógeno y la transformación de glucosa a grasa son procesos estimulados por la insulina. Los aminoácidos son transformados en *glucosa* por el hígado, principalmente por medio de la gluconeogénesis, tan pronto como el nivel de glucemia decae de nuevo. El **tejido adiposo** libera ácidos grasos de las *lipoproteínas*, con ayuda de la lipasa de las lipoproteínas (LPL; quilomicrones y VLDL) y las acumula en forma de triglicéridos. El glicerol necesario para la síntesis de grasa proviene de la degradación de la glucosa (p. 330). La *insulina* aumenta la captación de glucosa mediante Glut-4 (pp. 212 y 430) y promueve la degradación de la lipoproteína y la síntesis de depósitos de grasa por activación de la LPL.

También la **musculatura** capta durante la fase de resorción y bajo influencia de la insulina una cantidad mayor de glucosa y sintetiza *glucógeno* con ella. Además, el músculo utiliza aminoácidos para la *síntesis de proteínas*. Este proceso también está regulado por la insulina.

El consumo de glucosa por el **SNC** y los **eritrocitos** es independiente de la situación metabólica y permanece sin modificación durante la fase de resorción (p. 372).

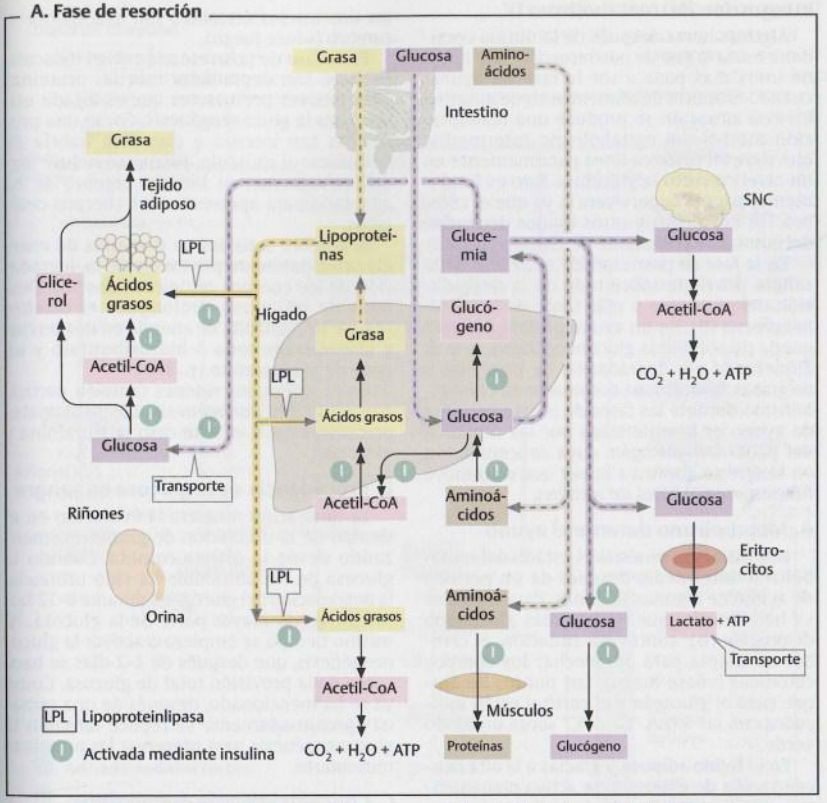
B. Nivel de glucemia después de una comida

En las personas sanas la glucemia se eleva después de las comidas (p. 372) hasta un 50%. El páncreas reacciona en el término de pocos minutos liberando la *insulina* acumulada mientras simultáneamente cae la concentración de *glucagón*. A esta primera fase de acción de la insulina le sigue unos 30 minutos más tarde una segunda fase, que corresponde a la secreción de insulina recién sintetizada. La neoformación de insulina en la células β es estimulada por hormonas formadas en el intestino, entre ellas: gastrina, secretina y la hormona peptídica *GLP-1* (del inglés: *glucagon-like peptide 1* = péptido similar al glucagón 1). Después de la *prueba de tolerancia a la glucosa* (PTG) *por vía oral*, en la cual se administran unos 100 g de hidratos de carbono fácilmente digeribles, el nivel de glucemia aumenta y en las personas sanas cae al nivel inicial después de 2-3 horas. En los pacientes con *diabetes mellitus* (p. 430) la glucemia aumenta para luego caer muy lentamente.

C. Regulación de la secreción de insulina

La señal más importante para la secreción de insulina por las células β del páncreas (p. 430) la provee el *aumento del nivel de glucosa en sangre*. Este nivel aumenta la captación de glucosa por el *transportador glut-2*, poco afín (p. 212) y estimula así la degradación de la glucosa. El ATP que se forma cierra en la membrana plasmática un *canal de K⁺* (1) dirigido al exterior y así origina una *despolarización* de la membrana (p. 360). Esto a su vez abre *canales de Ca^{2+}-K^+ dependientes de voltaje* (2) y el ingreso de Ca^{2+} causa la salida por *exocitosis* de la insulina acumulada (p. 214). También las **hormonas gastrointestinales** (**B**) y algunos aminoácidos estimulan la secreción de insulina (p. 428).

La secreción de insulina puede ser estimulada farmacológicamente con *antidiabéticos orales* y *sulfonilureas*.



Integración del metabolismo IV

Algunas horas después de la última comida se inicia la *fase de posrresorción*, que luego de unos días pasa a ser la fase de ayuno, cuando el aporte de alimentos sigue ausente. En esta situación se produce una readaptación masiva del metabolismo intermedio, que sirve en primera línea para mantener en un nivel correcto la glucemia. Esto es fundamental para la supervivencia ya que el cerebro, los eritrocitos y otros tejidos dependen del suministro constante de glucosa (p. 372).

En la *fase de posrresorción* el azúcar de la sangre proviene sobre todo de la degradación del *glucógeno* y más tarde de la *gluconeogénesis* (**B**). En un ayuno prolongado sólo queda disponible la gluconeogénesis, que es alimentada por degradación de proteínas y de grasas. La hormona dominante en el metabolismo durante las fases de posrresorción y de ayuno es la sintetizada por las células α del páncreas, *glucagón*, cuya concentración en sangre se duplica a la vez que disminuye fuertemente el nivel de *insulina*.

A. Metabolismo durante el ayuno

La ilustración muestra el estado del metabolismo intermedio después de un período de ayuno de algunas semanas. Para entonces ya hace mucho que no hay más glucógeno disponible (**B**); contra esa situación, el cerebro se adapta para aprovechar los cuerpos cetónicos (véase luego). Los puntos de ataque para el *glucagón* y el *cortisol* están indicados con las letras "G" o "C" sobre un fondo verde.

En el **tejido adiposo** y gracias a la alta concentración de glucagón, se activa plenamente la lipólisis por acción de la *lipasa hormonosensible* (p. 330). En esta situación resultan degradados unos 180 g de grasa por día. Alrededor del 20% de los *ácidos grasos* liberados son utilizados en los músculos y en otros tejidos para la producción de energía, mientras que en el hígado se transforma el 80% en cuerpos cetónicos. El *glicerol* que también es liberado durante la lipólisis es utilizado para la gluconeogénesis.

También durante el ayuno es el hígado la fuente principal de glucosa, que se forma por gluconeogénesis a partir de aminoácidos, lactato y glicerol. La cifra estimada de 80 g · d^{-1} (gramos por día) es una fracción de la cantidad de glucosa que es liberada durante la alimentación normal o en la fase de posrresorción (basal: 10 g · h^{-1} = 240 g · d^{-1}; p. 372). Por el contrario, la formación de cuerpos cetónicos por el hígado aumenta mucho. Un tercio de la cantidad total de 150 g · d^{-1} es utilizada por los músculos, mientras los dos tercios restantes son usados por el cerebro (véase luego).

En la fase de posrresorción en el músculo, primero son degradadas muchas proteínas para proveer precursores que el hígado utiliza para la gluconeogénesis. Como una proteólisis tan intensa y duradera habría de perjudicar al músculo, pronto se reduce significativamente, ni bien el cerebro se ha adaptado para aprovechar los cuerpos cetónicos.

El cerebro satisface su demanda de energía principalmente por medio de la degradación de los cuerpos cetónicos (inserto). Después de un ayuno prolongado el cerebro reduce su demanda de energía en dos tercios y utiliza sobre todo 3-hidroxibutirato y un poco de acetoacetato (p. 374).

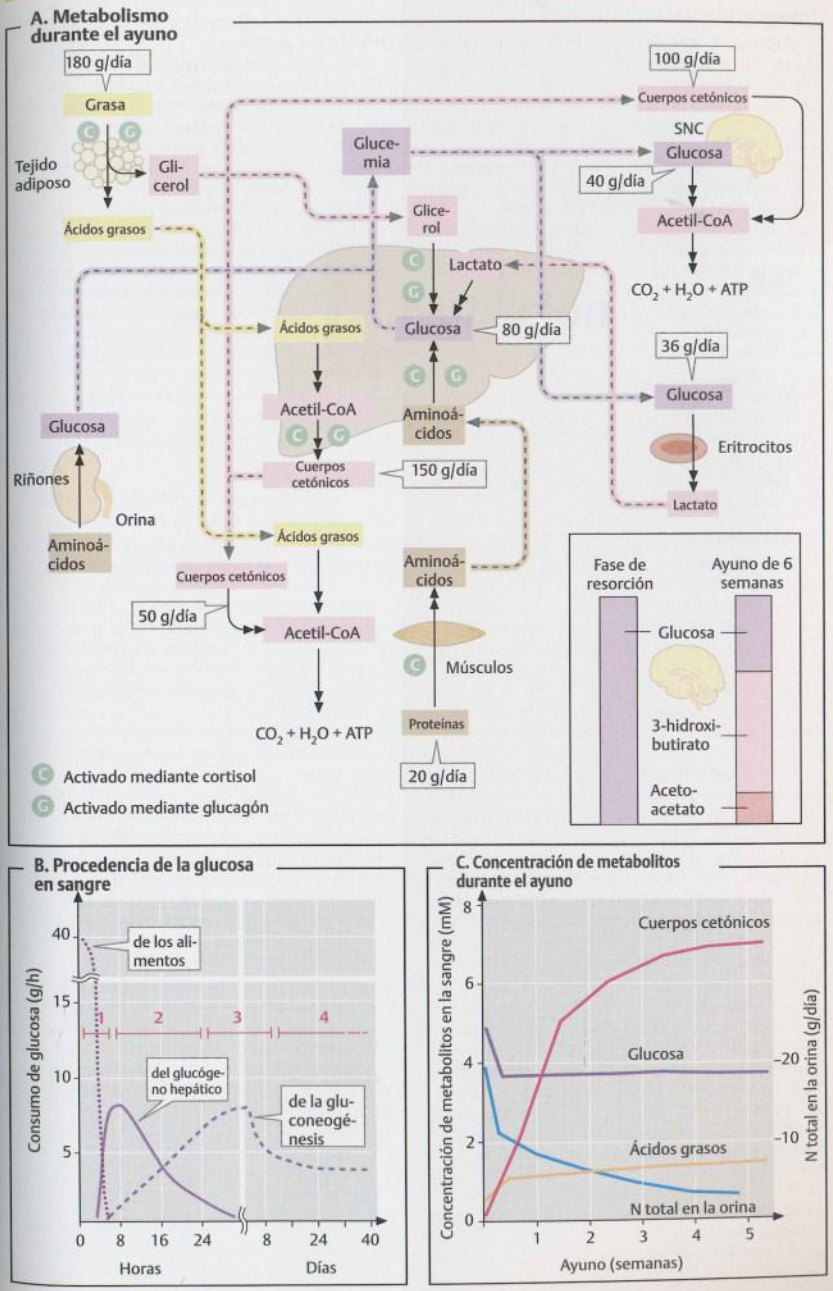
En el ayuno, los riñones también participan en la gluconeogénesis. Los principales precursores son en este caso la glutamina y el lactato.

B. Procedencia de la glucosa en sangre

La ilustración muestra la evolución en el tiempo de la utilización de glucosa, comenzando desde la última comida. Cuando la glucosa de los alimentos ha sido utilizada, la degradación del glucógeno durante 8-12 horas provee la mayor parte de la glucosa. Al mismo tiempo se empieza a activar la gluconeogénesis, que después de 1-2 días se hace cargo de la provisión total de glucosa. Como ya se ha mencionado, después de una semana aproximadamente se reduce también la gluconeogénesis para preservar las proteínas musculares.

C. Concentración de metabolitos

La adaptación del metabolismo a una situación de ayuno también se manifiesta en forma notoria, al paso del tiempo, en la concentración de metabolitos en la sangre. La glucemia cae en los primeros días de la fase de ayuno hasta un valor constante de 3,5-4 mmol · l^{-1}. También la excreción de nitrógeno en la orina (curva de color azul) cae continuamente, porque la proteólisis en los músculos se reduce cada vez más. Por otra parte, la concentración de cuerpos cetónicos en sangre aumenta extraordinariamente y duplica después de 3-4 semanas a la concentración de glucosa.



Nutrición

Sustancias orgánicas

Una dieta balanceada contiene muchos componentes diferentes. Entre ellos cuentan las *proteínas*, los *hidratos de carbono*, las *grasas*, los *minerales*, el *agua* y las *vitaminas*. Según el tipo de alimento estos componentes aparecen en distintas cantidades y proporciones. Debido a que estos nutrientes son *indispensables* para la vida, el hombre debe incorporarlos regularmente con su alimentación. La *OMS* (Organización Mundial de la Salud) y una serie de comités de expertos nacionales han elaborado recomendaciones sobre los requerimientos mínimos diarios de estas sustancias.

A. Requerimientos de energía

Los requerimientos de energía de una persona se indican en $kJ \cdot d^{-1}$ (*kilojoule* por día). Una unidad de energía más antigua es la *kilocaloría* (kcal, 1 kcal = 4,187 kJ). Las cantidades que se mencionan son los valores recomendados para adultos de peso normal. Los requerimientos reales son influenciados por la edad, el sexo, el peso corporal y especialmente por la actividad. De esta forma, en un deportista de alto rendimiento los requerimientos pueden aumentar de 12.000 a más de 17.000 $kJ \cdot d^{-1}$.

Se recomienda incorporar la mitad de la energía en forma de hidratos de carbono, como máximo un tercio en forma de grasas y el resto como proteínas.

Al calcular el suministro diario de energía frecuentemente no se tiene en cuenta la notable contribución que pueden representar las *bebidas alcohólicas*. El etanol tiene un valor calórico de aproximadamente 30 $kJ \cdot g^{-1}$ (p. 326).

Cuando existe un *balance positivo de energía* por sobrealimentación, los nutrientes son convertidos en *sustancias de almacenamiento* propias del cuerpo (glucógeno, grasas y proteínas); cuando el *balance de energía es negativo*, el cuerpo utiliza estas sustancias de almacenamiento como fuente de energía.

B. Nutrientes

Las **proteínas** proveen aminoácidos al organismo para la biosíntesis de proteínas propias. Los aminoácidos excedentes son degradados, proceso en el cual se genera energía (p. 160 y ss.). La mayoría de los aminoácidos son *glucogénicos*, es decir, pueden ser transformados en glucosa (p. 168).

Las proteínas son nutrientes indispensables para la vida, ya que proporcionan **aminoácidos esenciales** que el hombre no puede sintetizar por sí mismo. Algunos aminoácidos pueden sustituirse entre sí en la dieta. De esta forma el hombre por ejemplo puede producir *tirosina*, que es un aminoácido esencial, a través de la hidroxilación de *fenilalanina*, y *cisteína* a partir de *metionina*.

El *requerimiento mínimo* diario de proteínas es de alrededor de 37 g para los hombres y de 29 g para las mujeres, pero las cantidades recomendadas son el doble. Los requerimientos de mujeres embarazadas y durante la lactancia son aún mayores.

Al considerar estos valores es importante tener en cuenta la calidad de las proteínas, su *valor biológico*. Las proteínas que no contienen algunos de los aminoácidos esenciales o los contienen en pequeñas cantidades se consideran de bajo valor biológico. Las proteínas de las leguminosas, por ejemplo, contienen poca *metionina* y las proteínas del trigo y el maíz son pobres en *lisina*. A diferencia de las proteínas de origen vegetal, las proteínas de origen animal generalmente son de alto valor biológico (las excepciones son, por ejemplo, el colágeno y las gelatinas).

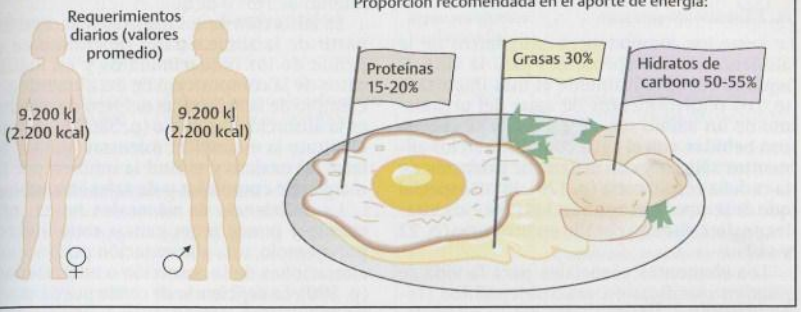
Los **hidratos de carbono** son una fuente de energía común y fácilmente disponible, pero no son esenciales. En la alimentación se encuentran como *monosacáridos* en la miel y las frutas, como *disacáridos* en la leche (que contiene lactosa) y en todos los alimentos endulzados con azúcar (sacarosa). Los *polisacáridos* que pueden ser aprovechados por el metabolismo se encuentran en productos vegetales y animales (almidón o glucógeno, respectivamente).

Las **grasas** representan la fuente de energía más importante de la alimentación. Por cada gramo aportan aproximadamente el doble de energía que las proteínas y los hidratos de carbono. Se consideran esenciales por aportar *vitaminas liposolubles* (p. 392) y también *ácidos grasos poliinsaturados* (p. 38), los cuales son necesarios para la biosíntesis de lípidos de membrana y eicosanoides (p. 438). Además de las grasas existen otros lípidos en los alimentos (p. 36 y ss.), entre ellos el colesterol.

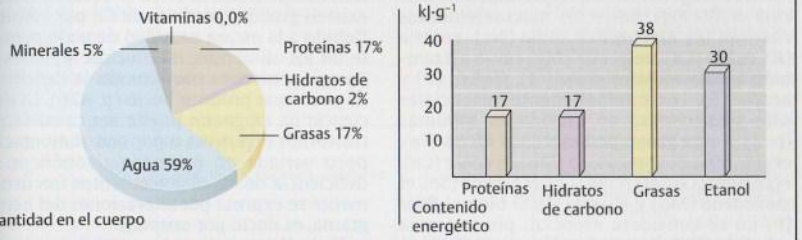
Los **minerales** y los **oligoelementos** son un grupo muy heterogéneo de nutrientes esenciales. Se distingue entre *microminerales* y *macrominerales* (p. 384).

Las **vitaminas** también son componentes nutricionales indispensables. El organismo animal las precisa en cantidades muy pequeñas, para producir a partir de ellas coenzimas y compuestos de señalización (p. 392 y ss.).

A. Requerimientos de energía



B. Nutrientes



	Cantidad en el cuerpo (kg)	$kJ \cdot g^{-1}$ ($kcal \cdot g^{-1}$)	Requerimientos diarios (g) a	b	c	Función general en el metabolismo	Componentes esenciales
Proteínas	10	17 (4,1)	♂ 37	55	92	Aporta aminoácidos Fuente de energía	Aminoácidos esenciales: Val, Leu, Ile, Lys, Phe, Trp, Met, Thr, His
Hidratos de carbono	1	17 (4,1)	♀ 29 0	45 390	75 240-310	Fuente común de energía (glucosa) Reserva energética (glucógeno) Fibra (celulosa) Sustancia de soporte (hueso, cartílago, mucosa)	No son nutrientes esenciales
Grasas	10-15	38 (9,3)	10	80	130	Fuente común de energía Reserva energética más importante Disolvente de vitaminas Aporte de ácidos grasos esenciales	10 g diarios de ácidos grasos poliinsaturados: ácido linoleico, ácido linolénico, ácido araquidónico
Agua	35-40	0	2.400	–	–	Disolvente, unidad básica celular, dieléctrica, reactante, reguladora de la temperatura	
Minerales	3	0				Unidades básicas, electrolitos, cofactores de enzimas	Macrominerales Microminerales (oligoelementos)
Vitaminas	–	–				Frecuentemente unidades básicas de coenzimas Precursores de sustancias de señalización Protección redox	Vitaminas liposolubles Vitaminas hidrosolubles

a: requerimientos diarios mínimos b: suministro diario recomendado c: suministro diario real en países industrializados

Minerales y oligoelementos

A. Minerales

Entre los componentes inorgánicos de la alimentación indispensables para la vida, el **agua** es cuantitativamente el más importante. Los requerimientos de agua del organismo de un adulto son de 2 a 3 L, y se cubren con bebidas, con el agua contenida en los alimentos sólidos y con el *agua de oxidación* de la cadena respiratoria (p. 120). El rol especial que desempeña el agua en los procesos vitales se describe con detalle en otro sitio (p. 22 y ss.).

Los elementos esenciales para la vida se pueden clasificar en **macroelementos** (requerimientos diarios > 100 mg) y **microelementos** (*oligoelementos*, requerimientos diarios < 100 mg). Entre los macroelementos cuentan los **electrolitos** *sodio* (Na), *potasio* (K), *calcio* (Ca), *magnesio* (Mg) como así también los no metales *cloro* (Cl), *fósforo* (P) y *azufre* (S). Los microelementos esenciales sólo se necesitan en cantidades mínimas (p. 2). A este grupo pertenecen el *hierro* (Fe), el *cinc* (Zn), el *manganeso* (Mn), el *cobre* (Cu), el *cobalto* (Co), el *cromo* (Cr), el *selenio* (Se), el *molibdeno* (Mo) y el *yodo* (I). Si bien el *flúor* (F) no se considera esencial, promueve la salud de los huesos y los dientes (p. 348). A la lista de los microelementos esenciales para la vida probablemente deban agregarse el *estaño* y el *vanadio*. Todavía no se ha aclarado la importancia en los procesos vitales del *níquel*, el *bromo*, el *arsénico*, el *cadmio*, el *bario*, el *estroncio* y el *silicio*.

La segunda columna del cuadro de la página siguiente muestra el **contenido** promedio de minerales de una persona adulta de 65 kg.

Los **requerimientos diarios** de la cuarta columna también se refieren a un adulto y se indican los *valores promedio*. Los niños, las embarazadas, las mujeres que amamantan y las personas enfermas tienen requerimientos de minerales en relación con el peso corporal que generalmente son mayores a los valores mencionados para los hombres.

Dado que el cuerpo humano puede almacenar muchos minerales, las variaciones en el consumo diario no se evidencian por cierto tiempo. Por ejemplo, el *agua* se almacena en todo el organismo, el *calcio* en forma de apatita en el hueso (p. 348), el *yodo* como tiroglobulina en la glándula tiroides (p. 426), el *hierro* como ferritina y hemosiderina en la médula ósea, el bazo y el hígado (p. 388). El sitio en el que se almacenan muchos oligoelementos es el hígado.

En muchos casos el metabolismo de los minerales es controlado por *hormonas*, por ejemplo, la absorción y la excreción de H_2O, Na^+, Ca^{2+} y fosfato (p. 334) o el almacenamiento de Fe^{2+} y de I^-.

La **absorción** de los minerales necesarios a partir de la alimentación generalmente depende de los requerimientos y en algunos casos de la composición de los alimentos. Un ejemplo de la influencia del tipo de alimento es la absorción del *calcio* (p. 386). El lactato y el citrato la estimulan, mientras que los fosfatos, el oxalato y el fitol la inhiben por formación de complejos y de sales insolubles.

La **deficiencia de minerales** no es infrecuente y puede tener causas muy diversas, por ejemplo, una alimentación poco variada, alteraciones de la absorción o enfermedades (p. 390). La *deficiencia de calcio* puede producir raquitismo, osteoporosis y otros trastornos. La *deficiencia de cloro* se observa cuando existen grandes pérdidas de Cl^- por vómitos. Debido a la escasa cantidad de yodo presente en los alimentos, en muchas regiones de Europa central es muy común la *deficiencia de yodo*, que produce bocio (p. 426). La *deficiencia de magnesio* puede ser causada por trastornos digestivos o por una alimentación poco variada en personas alcohólicas. La deficiencia de los oligoelementos frecuentemente se expresa por alteraciones del hemograma, es decir, por *anemias*.

En la última columna se nombran algunas de las funciones de los minerales. Es notable que casi todos los **macroelementos** funcionan en el organismo como *elementos estructurales* o como *electrolitos*. En la transducción de señales el yodo (incorporado en la yodotironina, p. 426) y el calcio (p. 408) participan como *compuestos de señalización*.

Los **microelementos** (oligoelementos) generalmente son *cofactores de proteínas*, sobre todo de enzimas. Cuantitativamente son importantes las *ferroproteínas* (p. 388) hemoglobina, mioglobina y los citocromos. El *cinc* aparece en más de 300 proteínas de cinc distintas. El *cobre* es un componente de las oxidasas que transfieren electrones al oxígeno. A este grupo pertenecen la citocromo-*c*-oxidasa, la superóxido dismutasa, la monoamina oxidasa, la tirosinasa y la lisil oxidasa.

A. Minerales

Mineral	Contenido * (g)	Fuente principal	Requerimientos diarios (g)	Funciones/presencia
Agua	35.000-40.000	Bebidas, agua de los alimentos sólidos, agua de oxidación (300 g)	1.200 900	Solvente, unidad básica celular, dieléctrico, medio de transporte, reactivo
Macroelementos (requerimiento diario > 100 mg)				
Na	100	Sal de mesa	1,1-3,3	Osmorregulación, potencial de membrana, metabolismo mineral
K	150	Verduras, frutas, cereales	1,9-5,6	Potencial de membrana, metabolismo mineral
Ca	1.300	Leche, productos lácteos	0,8	Formación de hueso, coagulación sanguínea, sustancia de señalización
Mg	20	Verduras verdes	0,35	Formación de hueso, cofactor enzimático
Cl	100	Sal de mesa	1,7-5,1	Metabolismo mineral
P	650	Carne, leche, cereales, verduras	0,8	Formación de hueso, metabolismo energético, metabolismo de ácidos nucleicos
S	200	Aminoácidos azufrados (Cys y Met)	0,2	Metabolismo de lípidos y de hidratos de carbono, formación de conjugados
Microelementos (oligoelementos)			(mg)	
Fe	4-5	Carne, hígado, huevos, verduras, papas, cereales	10	Hemoglobina, mioglobina, citocromos, complejos Fe/S
Zn	2-3	Carne, hígado, cereales	15	Proteínas dedos de cinc, almacenamiento de insulina, enzimas de cinc
Mn	0,02	Ampliamente presente en los alimentos	2-5	Enzimas
Cu	0,1-0,2	Carne, verduras, frutas, pescado	2-3	Oxidasas
Co	< 0,01	Carne	Trazas	Vitamina B_{12}
Cr	< 0,01		0,05-0,2	Poco claras
Mo	0,02	Cereales, nueces, leguminosas	0,15-0,5	Enzimas redox
Se		Verduras, carne	0,05-0,2	Enzimas que contienen selenio
I	0,03	Pescados de agua salada, sal de mesa yodada, agua potable	0,15	Tiroxina
Requerimientos no asegurados				Metales No metales
F	Agua potable (en parte fluorada), té, leche		0,0015-0,004	Huesos, esmalte dentario

*contenido en el cuerpo de una persona adulta de 65 kg de peso

Metabolismo del calcio

A. Funciones del calcio

El cuerpo humano contiene 1-1,5 kg de Ca^{2+}, de los cuales la mayor parte (alrededor del 99%) se encuentra en la sustancia mineral del hueso y los dientes (p. 348). Además de su rol como **componente estructural inorgánico del hueso**, los iones de Ca^{2+} también actúan como **segundos mensajeros** en las vías de transducción de señales (p. 408). De esta forma regulan algunas funciones específicas de las células como la exocitosis de neurotransmisores o la contracción muscular (ps. 214, 342 y 358). Los iones de Ca^{2+} son **cofactores de enzimas** indispensables para la *coagulación sanguínea* (Ca^{2+} = factor IV; p. 294) y algunas enzimas metabólicas también son activadas por Ca^{2+}, por ejemplo, la isocitrato DH, la 2-oxoglutarato DH y la PDH fosfatasa. Además, el Ca^{2+} extracelular actúa como **estabilizador del potencial de membrana**.

Para poder asegurar estas funciones del Ca^{2+}, sus concentraciones intracelulares y extracelulares deben ser estrictamente reguladas (véase Recuadro **C** y p. 408).

Las *proteínas* unen iones Ca^{2+} formando **complejos de Ca^{2+}** a través de ligandos de oxígeno, sobre todo a través de grupos carboxilo y carbonilo de las uniones peptídicas.

B. Remodelación ósea

La incorporación de Ca^{2+} en los huesos (*mineralización*) y la *movilización* de Ca^{2+} a partir del hueso son reguladas por al menos 15 hormonas y sustancias de señalización similares a hormonas. Éstas influyen sobre todo en la maduración y la actividad de las células óseas. Los **osteoblastos** depositan colágeno, Ca^{2+} y fosfato, y así generan nueva matriz ósea, mientras que los **osteoclastos**, que provienen de los macrófagos, secretan iones H^+ y colagenasas que llevan a la destrucción local del hueso (*remodelación ósea*). Los osteoblastos y osteoclastos se activan mutuamente por la liberación de **citocinas** (p. 440) y **factores de crecimiento** (p. 436). Esto contribuye a mantener un equilibrio entre la producción y la resorción ósea.

Las hormonas Ca^{2+}-selectivas calcitriol, parathormona y calcitonina actúan sobre estas interacciones entre las células óseas. La **parathormona** promueve la liberación de Ca^{2+} al estimular la liberación de citocinas por parte de los osteoblastos. Las citocinas a su vez estimulan la maduración de osteoclastos a partir de sus células precursoras (abajo). La **calcitonina** inhibe este proceso. Al mismo tiempo favorece el desarrollo de osteoblastos (arriba). Los **estrógenos** normalmente inhiben la estimulación de la diferenciación de los osteoclastos por los osteoblastos. Si disminuye la acción de los estrógenos, prevalecen los osteoclastos y se produce una resorción ósea excesiva (*osteoporosis*, p. 356).

El efecto sobre el hueso de la hormona esteroidea **calcitriol** (p. 46) es complejo. Por un lado promueve la formación de hueso por estimulación de la diferenciación de los osteoblastos (arriba). Esto es importante sobre todo en niños pequeños, en quienes la deficiencia de calcitriol produce trastornos de la mineralización (**raquitismo**, p. 390). Por otro lado el calcitriol aumenta las concentraciones plasmáticas de Ca^{2+} por aumento de la movilización de Ca^{2+} desde el hueso. Por eso, una sobredosis de vitamina D (calciol), el precursor del calcitriol, puede tener efectos igualmente negativos sobre el esqueleto que una deficiencia vitamínica (*hipervitaminosis*, p. 392).

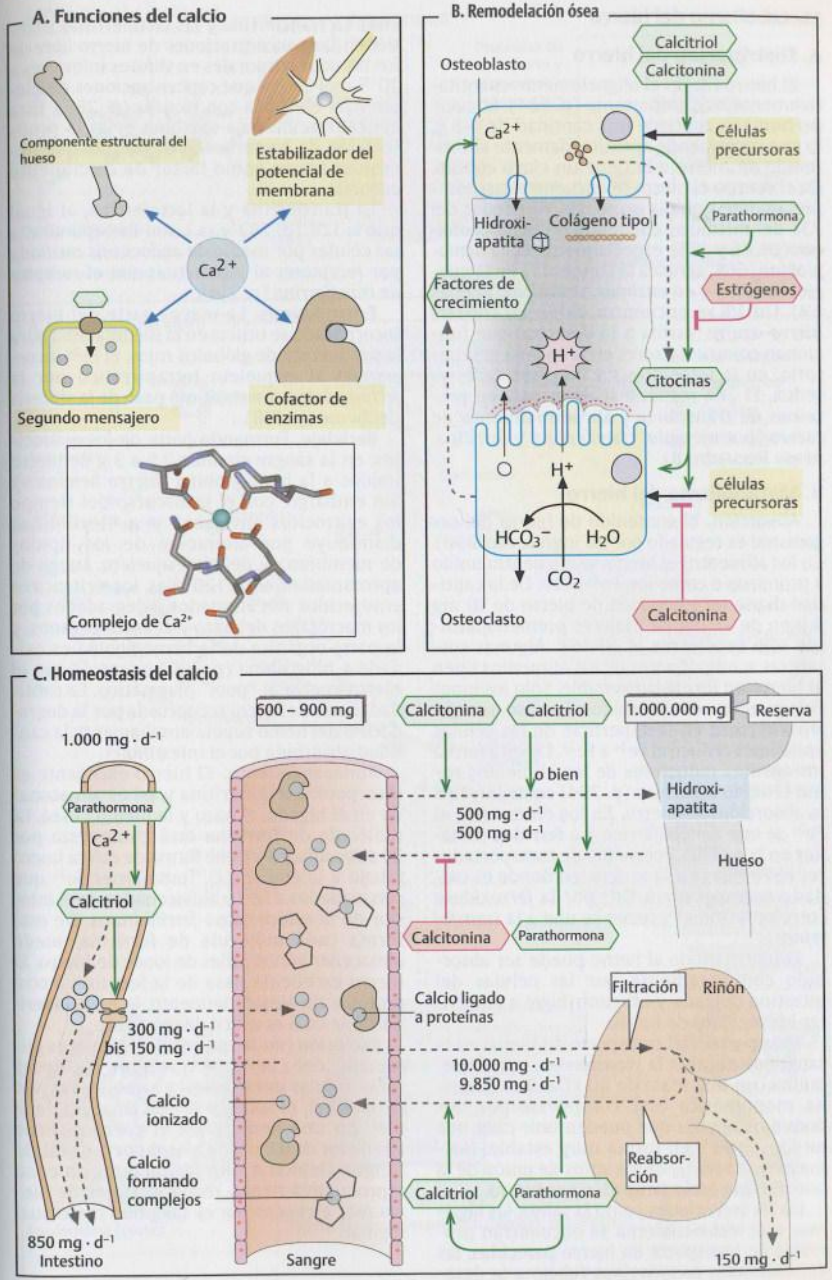
C. Homeostasis del calcio

La absorción y la excreción del Ca^{2+} en un adulto sano se encuentran en equilibrio. Por día se ingiere alrededor de 1 g de Ca^{2+}, del cual se absorben aproximadamente 300 mg. Esta misma cantidad también es excretada. Las cantidades de Ca^{2+} que diariamente son liberadas o depositadas en el hueso rondan los 500 mg. Los niños en crecimiento y las mujeres embarazadas o en la lactancia tienen requerimientos de calcio aumentados.

La leche y los productos lácteos, especialmente el queso, son especialmente ricos en Ca^{2+}.

El calcitriol y la parathormona por un lado, y la calcitonina por otro, se encargan de mantener concentraciones plasmáticas y extracelulares constantes de Ca^{2+} (80-110 mg·L^{-1}, 2,0-2,6 mM). El *Ca^{2+} ionizado* (libre) biológicamente activo representa apenas la mitad de esta concentración.

La **parathormona** (PTH, 84 AA), un péptido, y el **calcitriol** (p. 46), un esteroide, estimulan en forma directa o indirecta procesos que aumentan las concentraciones plasmáticas de Ca^{2+}. El calcitriol aumenta la absorción de Ca^{2+} a nivel del intestino y del riñón a través de la inducción de transportadores. La parathormona promueve estos procesos al estimular la biosíntesis de calcitriol en el riñón. Además estimula directamente la reabsorción de Ca^{2+} en el riñón (p. 334) y la liberación de Ca^{2+} a partir del hueso (véase Recuadro **B**). El antagonista de la PTH, la **calcitonina** (32 AA) ejerce un efecto opuesto sobre estos procesos.



Metabolismo del hierro

A. Distribución del hierro

El hierro (Fe) es el oligoelemento cuantitativamente más importante (p. 384). El cuerpo humano contiene una cantidad de 4-5 g, lo que corresponde aproximadamente al contenido de hierro que tiene un clavo común. En el cuerpo el hierro se encuentra casi completamente unido a proteínas. Alrededor del 73% del mismo se encuentra en **hemoproteínas** (ps. 86 y 188), especialmente en la *hemoglobina* (66%, arriba a la izquierda), en la *mioglobina* (6%) y en *enzimas hemínicas* (apenas 1%). Un 1% se encuentra unido en *clusters hierro-azufre* (arriba a la derecha) que funcionan como cofactores en la cadena respiratoria, en la fotosíntesis y en otras cadenas redox. El 26% restante se encuentra en **proteínas de transporte y almacenamiento** de hierro (por ejemplo, transferrina y ferritina, véase Recuadro **B**).

B. Metabolismo del hierro

Absorción. El contenido de hierro del organismo es regulado por los ingresos (p. 390). En los alimentos el hierro se encuentra unido a proteínas o como ion Fe^{3+} libre. De la cantidad diaria recomendada de hierro de 10 mg o bien de 15 mg en mujeres premenopáusicas sólo se absorbe el 10-15%. Algunas sustancias acompañantes de los alimentos unen al hierro en forma irreversible. Sólo los iones Fe^{2+} pueden ser absorbidos. Por eso, una *ferrirreductasa* en la superficie de las células epiteliales reduce el Fe^{3+} a Fe^{2+}. De esta forma los agentes reductores de los alimentos como el ácido ascórbico (p. 394) contribuyen a la absorción del hierro. En los enterocitos el Fe^{2+} se une a *mobilferrina* y a **ferritina** (detalles en la p. 390). Por medio de transportadores el Fe^{2+} llega a la sangre, en donde es oxidado nuevamente a Fe^{3+} por la *ferroxidasa* (ceruloplasmina) y luego se une a la *transferrina*.

El hierro unido al hemo puede ser absorbido completamente por las células del intestino delgado y así contribuye a aumentar los ingresos de hierro.

Transporte. Del transporte de hierro en la sangre se encarga la **transferrina**, una β-globulina con una masa de 80 kDa. Esta proteína monomérica está compuesta por dos dominios iguales que pueden unir cada una un ion de Fe^{3+} en forma muy estable. Normalmente sólo $^1/_3$ de los sitios de unión de la transferrina están ocupados por hierro.

En las secreciones como la saliva, las lágrimas o la leche materna se encuentran proteínas de transporte de hierro parecidas, las denominadas *lactoferrinas* (abajo a la derecha). La transferrina y las lactoferrinas mantienen las concentraciones de hierro *libre* de los líquidos corporales en valores inferiores a 10^{-10} mol·L^{-1}, ya que concentraciones de hierro más elevadas son tóxicas (p. 288). Esta concentración baja también evita la proliferación de bacterias en el cuerpo, que necesitan hierro como factor de crecimiento esencial.

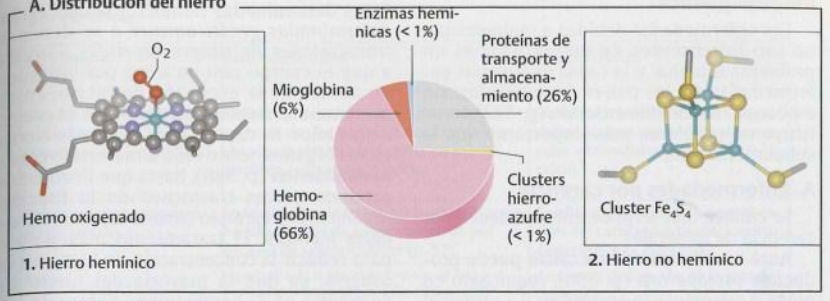
La transferrina y la lactoferrina, al igual que la LDL (p. 282 y ss.), son incorporadas a las células por medio de *endocitosis mediada por receptores* al interactuar con el *receptor de transferrina* (p. 214).

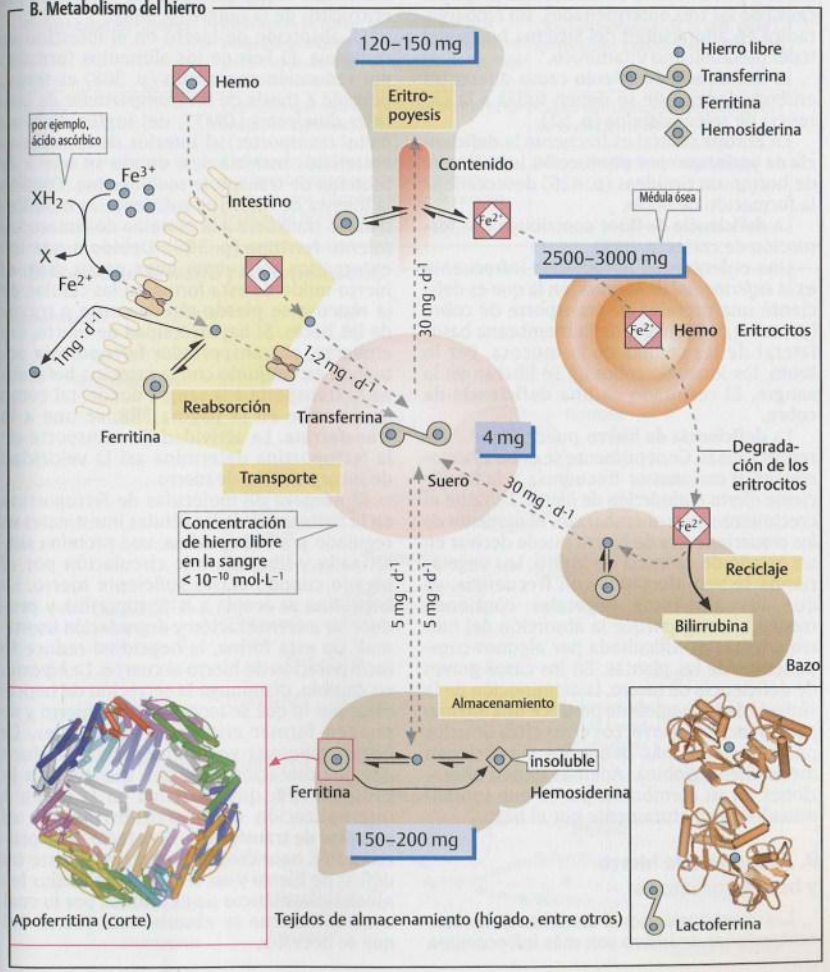
Eritropoyesis. La mayor parte del hierro incorporado se utiliza en la médula ósea para la producción de glóbulos rojos. El Fe^{2+} incorporado al esqueleto tetrapirrólico por la *ferroquelatasa* en el último paso de la síntesis del hemo (p. 188).

Reciclaje. Formando parte de los eritrocitos, en la sangre circulan 2,5 a 3 g de hierro unidos a la hemoglobina (*hierro hemínico*). Sin embargo, con el transcurso del tiempo los eritrocitos envejecen y su flexibilidad disminuye por alteración de los lípidos de membrana y del citoesqueleto. Luego de aproximadamente 120 días los eritrocitos envejecidos son atrapados y degradados por los macrófagos del bazo y de otros órganos, y la parte orgánica de la hemoglobina es oxidada a bilirrubina (p. 190) mientras que el hierro vuelve al "pool" plasmático. La cantidad diaria de hierro recuperada por la degradación del hemo supera ampliamente la cantidad absorbida por el intestino.

Almacenamiento. El hierro excedente es incorporado a la ferritina y así es almacenado en el hígado, el bazo y la médula ósea. La molécula de **ferritina** está compuesta por 24 subunidades y tiene forma de esfera hueca (abajo a la izquierda). Toma iones Fe^{2+} que son oxidados a Fe^{3+} y almacenados en el interior de la esfera como *ferrihidratos*. De esta forma cada molécula de ferritina puede almacenar varios miles de iones de hierro. El hierro excedente pasa de la ferritina a otra proteína de almacenamiento, la **hemosiderina**, de la cual es difícil de movilizar.

Excreción (no se muestra). El hierro es eliminado del cuerpo a través de las heces (bilis, células intestinales) y también a través de la orina, el sudor y la descamación de la piel. En una hemorragia el cuerpo pierde alrededor de 0,6 mg de hierro por cada mL de sangre. Debido a esto las mujeres en edad reproductiva tienen requerimientos de hierro más elevados por el sangrado menstrual regular.





Patobioquímica

Las enfermedades debidas a malnutrición no son infrecuentes. La *desnutrición* es un problema mundial y la causa de muchas enfermedades. En los países desarrollados, sin embargo, la *sobrealimentación* (p. 332) constituye un problema más importante que la subalimentación.

A. Enfermedades por carencia

Se conoce una serie de enfermedades por carencia de minerales.

Ante una **deficiencia de calcio** puede producirse *osteoporosis* (p. 356), *raquitismo* en niños y *osteomalacia* en adultos. La principal causa de las tres enfermedades, sin embargo, radica en alteraciones del sistema hormonal o del metabolismo vitamínico.

La **deficiencia de selenio** causa diferentes enfermedades, que se deben todas a la carencia de selenocisteína (p. 52).

En Europa central es frecuente la **deficiencia de yodo**, que por producción insuficiente de hormonas tiroideas (p. 426) desencadena la formación de *bocio*.

La **deficiencia de flúor** contribuye a la formación de *caries* (p. 348).

Una enfermedad hereditaria infrecuente es la *enfermedad de Menkes*, en la que es deficiente una proteína de transporte de cobre (proteína de Menkes) de la membrana basolateral de las células de la mucosa. Por lo tanto, los iones de cobre no se liberan en la sangre. El resultado es una **deficiencia de cobre**.

La **deficiencia de hierro** puede tener diferentes causas. Generalmente se debe a *hemorragias*, y con menor frecuencia a la *insuficiente oferta o absorción de hierro*. Durante el crecimiento y en el embarazo, el *aumento de los requerimientos* de hierro puede derivar en un estado de carencia de hierro. Los vegetarianos se ven afectados con frecuencia, ya que los alimentos vegetales contienen menos hierro y porque la absorción del hierro además es dificultada por algunos componentes de las plantas. En los casos graves de deficiencia de hierro, la disminución de la síntesis de hemoglobina produce una *anemia por carencia de hierro*. Los eritrocitos de estos pacientes son más pequeños y contienen menos hemoglobina. Además tienen alteraciones en su membrana, por lo que son eliminados prematuramente por el bazo.

B. Absorción de hierro y hemocromatosis

Las alteraciones por el **aumento de las concentraciones** de hierro son más infrecuentes. Estas denominadas hemocromatosis están *determinadas genéticamente* o se deben a *transfusiones de sangre repetidas*. Debido a que el cuerpo casi no tiene posibilidades de aumentar la excreción de hierro, en el paciente con hemocromatosis con el correr de los años se deposita cada vez más hierro en los órganos, sobre todo almacenado como **hemosiderina** (p. 388), hasta que finalmente produce graves trastornos de la función orgánica, por ejemplo *cirrosis hepática* o *diabetes mellitus*. El tratamiento más simple para reducir la concentración de hierro es la *sangría*, ya que la mayoría del hierro se encuentra en la hemoglobina dentro de los eritrocitos de la sangre (p. 388).

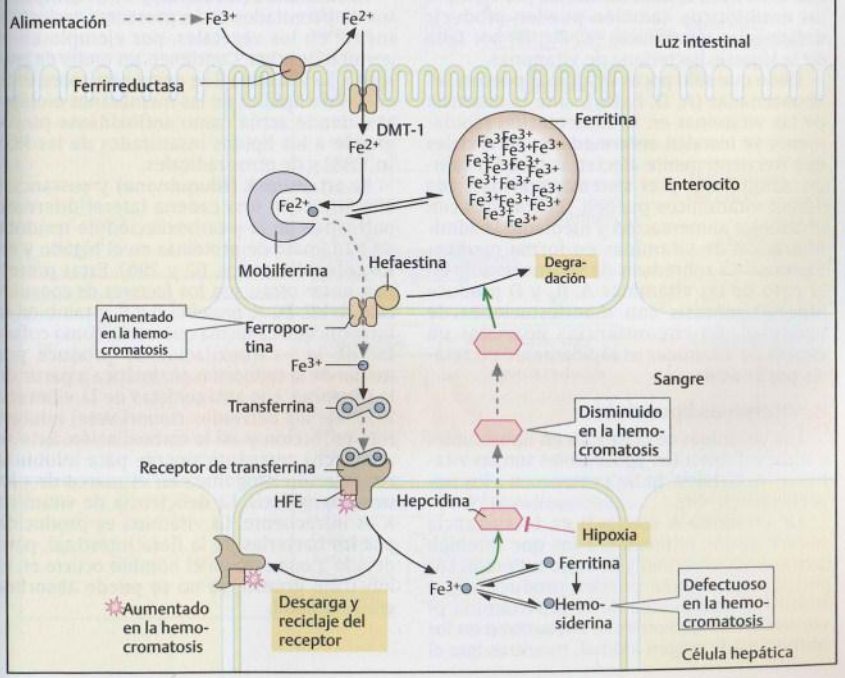
La absorción de hierro en el intestino es compleja. El Fe^{2+} de los alimentos formado por reducción enzimática (p. 388) es transportado a través de un *transportador de metales divalentes* (**DMT1**, del inglés *divalent metal transporter*) al interior de las células epiteliales intestinales, donde se une a la proteína de transporte **mobilferrina**. Cuando la ingesta de hierro es suficiente, la mobilferrina lo transfiere a la proteína de almacenamiento **ferritina** (p. 388). Debido a que los enterocitos sólo viven unos pocos días, el hierro unido de esta forma en las células de la mucosa se pierde rápidamente a través de las heces. Si hay necesidad de hierro, sin embargo, el transportador **ferroportina** actuando en conjunto con la proteína **hefaestina** lo transporta a la sangre donde, tal como se describe en la página 388, se une a la **transferrina**. La actividad de transporte de la ferroportina determina así la velocidad de incorporación de hierro.

El número de moléculas de ferroportina en la membrana de las células intestinales es regulado por la **hepcidina**, una proteína sintetizada y liberada a la circulación por el hígado cuando existe suficiente hierro. La hepcidina se acopla a la ferroportina y produce su internalización y *degradación* lisosomal. De esta forma, la hepcidina reduce la incorporación de hierro al cuerpo. La *hipoxia*, en cambio, disminuye la secreción de hepcidina, por lo que se incorpora más hierro y se pueden formar eritrocitos adicionales. La *hemocromatosis* generalmente se produce por una mutación en el gen que codifica la proteína **HFE**, que participa en la unión e internalización de la transferrina por el **receptor de transferrina**. El defecto de la proteína HFE hace creer al hígado que existe un déficit de hierro y así se mantienen bajos los niveles plasmáticos de hepcidina, por lo cual constantemente se absorbe más hierro del que se necesita.

A. Enfermedades por carencia

Enfermedad	Causa molecular	Cuadro clínico
Raquitismo (en niños en crecimiento) Osteomalacia (en adultos)	*Deficiencia de calcio*, que es causada por carencia de vitamina D (calciol) o de luz UV para la síntesis endógena de calciol; también resistencia al calciol	Disminución de la densidad ósea, defectos dentales, hipotonía muscular y convulsiones por déficit de calcio
Enfermedades por carencia de selenio	En la *carencia de selenio* en la alimentación no hay síntesis de selenoproteínas por escasez de selenocisteína (p. 52)	Cardiomiopatía juvenil, degeneración del cartílago articular, neurodegeneración, miopatías
Bocio	Hipertrofia de la glándula tiroides de causa endócrina producida por *deficiencia de yodo* (p. 426)	Aumento de tamaño de la glándula tiroides
Enfermedad de Menkes	*Deficiencia de cobre*, generada por una proteína intestinal de transporte de cobre defectuosa. Actividad reducida de las enzimas de cobre	Despigmentación de la piel, pelo quebradizo y ensortijado (pili torti)
Caries	Labilidad química del esmalte dental originada por *deficiencia de flúor*	Caries dentales, desmineralización de la sustancia dental
Anemia por carencia de hierro	*Deficiencia de hierro* por ingesta reducida, por hemorragias, por requerimientos aumentados. Disminución de la concentración de hemoglobina	Menor rendimiento, cansancio

B. Absorción de hierro y hemocromatosis



Vitaminas I

Las **vitaminas** son compuestos orgánicos indispensables para la vida que el organismo animal no puede sintetizar por sí mismo a pesar de que los necesita en pequeñas cantidades para su metabolismo. Por lo general son **precursores de coenzimas** y en algunos casos también de hormonas, o actúan como **antioxidantes**. El requerimiento de vitaminas depende del tipo de vitamina y es modificado por la edad, el sexo y las condiciones fisiológicas como el embarazo, la lactancia, el estrés físico y la alimentación.

A. Suministro de vitaminas

Con una alimentación saludable los requerimientos de vitaminas de un individuo están cubiertos. Las fuentes de vitaminas son los alimentos y la flora intestinal, que sin embargo las produce en un sector en donde la absorción es difícil. La alimentación deficiente, inadecuada (p. ej., por alimentos poco equilibrada en ancianos, alcohólicos, o por comidas elaboradas) o los trastornos de la absorción pueden producir deficiencias vitamínicas que pueden conducir a **hipovitaminosis** y en casos extremos también a **avitaminosis**. Los tratamientos farmacológicos que destruyen la flora intestinal, por ejemplo los antibióticos, también pueden producir deficiencias vitamínicas (K, B_{12}, H) por falla de la síntesis bacteriana de vitaminas.

Dado que sólo pocas vitaminas pueden ser almacenadas (A, D, E, B_{12}), ante la ausencia de las vitaminas en la alimentación rápidamente se instalan **enfermedades carenciales** que frecuentemente afectan la piel, las células sanguíneas y el sistema nervioso. Los déficit vitamínicos pueden ser tratados con una mejor alimentación y mediante la administración de vitaminas en forma medicamentosa. La sobredosis de vitaminas sólo en el caso de las vitaminas A, B_6 y D produce **hipervitaminosis** con manifestaciones de toxicidad. En circunstancias normales un exceso de vitaminas es rápidamente excretado por la orina.

B. Vitaminas liposolubles

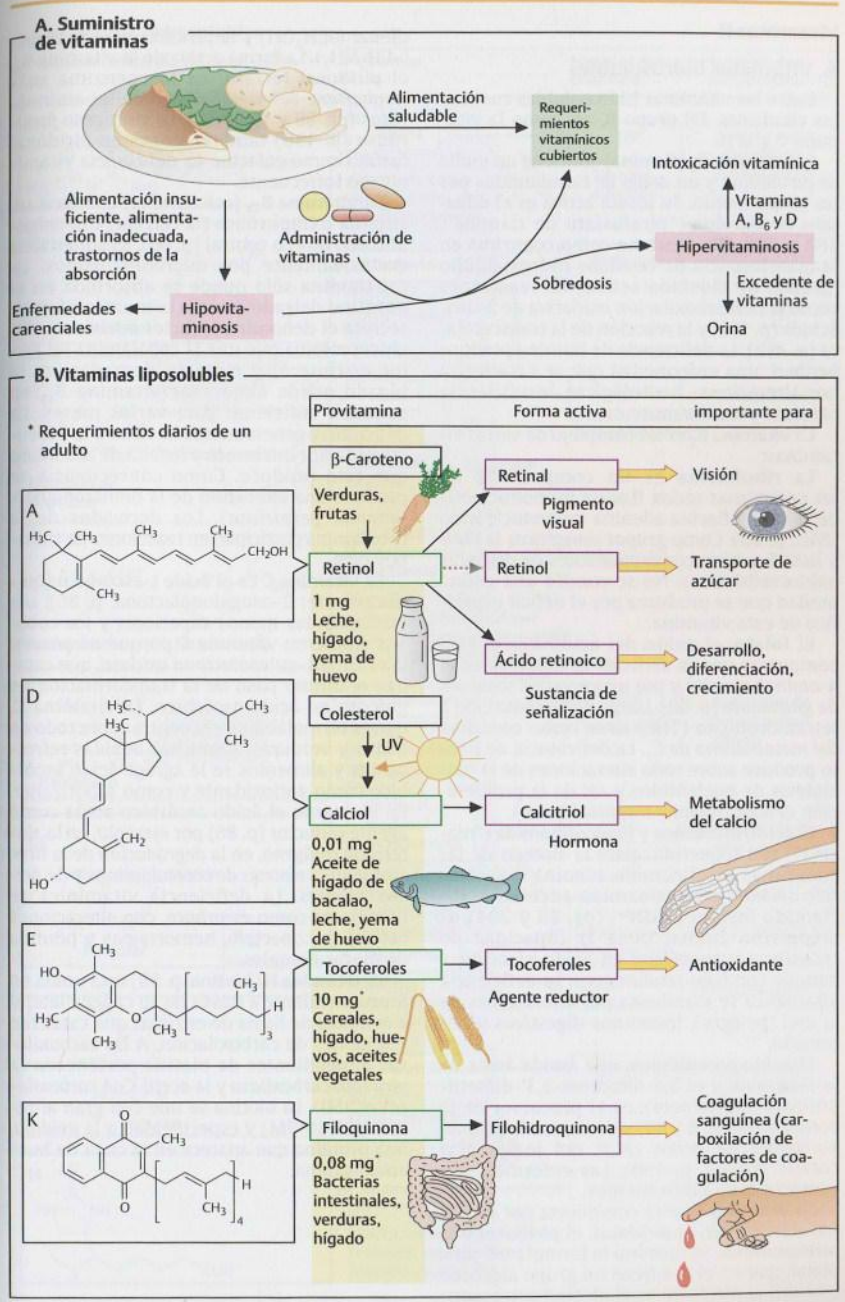
Las vitaminas se clasifican en liposolubles e hidrosolubles. Las liposolubles son las vitaminas A, D, E y K. Todas pertenecen a los *isoprenoides* (p. 44).

La **vitamina A (retinol)** es la sustancia madre de los *retinoides*, a los que también pertenecen el *retinal* y el *ácido retinoico*. Los retinoides también pueden producirse por hidrólisis enzimática de la provitamina *β-caroteno*. Los retinoides se encuentran en los alimentos de origen animal, mientras que el β-caroteno se encuentra en las frutas y verduras (sobre todo en las zanahorias). El **retinal**, como pigmento de la cromoproteína *rodopsina*, participa del proceso de la visión (p. 368). El **ácido retinoico**, al igual que las hormonas esteroideas, influye la transcripción de genes en el núcleo (p. 419). Actúa como factor de diferenciación en procesos de crecimiento y desarrollo. Una deficiencia de vitamina A se manifiesta con *ceguera nocturna*, *lesiones oculares* y *alteraciones del crecimiento*.

La **vitamina D (calciol, colecalciferol)** es el precursor de la hormona *calcitriol* (*1α,25-dihidroxicolecalciferol*). El calcitriol, junto con otras dos hormonas (parathormona, calcitonina) regula el metabolismo del calcio (p. 386). El calciol también puede ser sintetizado en la piel por una reacción fotoquímica a partir de 7-dehidrocolesterol, un producto intermedio de la síntesis del colesterol (p. 156). Sólo cuando la radiación UV de la piel es insuficiente y la vitamina falta en la alimentación, aparecen signos de carencia, que se manifiestan como *raquitismo* en los niños o como *osteomalacia* en los adultos. En ambos casos se encuentra alterada la mineralización de los huesos (p. 348).

La **vitamina E (tocoferol)** y otros compuestos emparentados están presentes exclusivamente en los vegetales, por ejemplo en el germen de trigo. Contienen un *anillo de cromano*. La vitamina E se encuentra sobre todo en la fase lipídica de las membranas biológicas, donde actúa como **antioxidante** protegiendo a los lípidos insaturados de las ROS (p. 288) y de otros radicales.

La **vitamina K (filoquinona)** y sustancias similares con una cadena lateral diferente participan de la γ-carboxilación de residuos de glutamato de proteínas en el hígado y en los osteoblastos (ps. 62 y 296). Estas proteínas, entre otras, son los *factores de coagulación II, VII, IX, X, proteína C y S*, y también la *osteocalcina*. La forma que actúa como cofactor de la γ-carboxilación se produce por medio de la reducción enzimática a partir de la vitamina. Los antagonistas de la vitamina K (p. ej., los derivados *cumarínicos*) inhiben esta reducción y así la carboxilación. Esto se aprovecha terapéuticamente para inhibir la coagulación sanguínea en el marco de una *tromboprofilaxis*. La deficiencia de vitamina K es infrecuente. La vitamina es producida por las bacterias de la flora intestinal, pero debido a que esto en el hombre ocurre en el intestino grueso, ya no se puede absorber gran cantidad.



Vitaminas II

A. Vitaminas hidrosolubles

Entre las vitaminas hidrosolubles cuentan las vitaminas del grupo B, así como la vitamina C y la H.

La **vitamina B_1 (tiamina)** contiene un *anillo de pirimidina* y un *anillo de tiazol* unidos por un grupo metilo. Su forma activa es el **difosfato de tiamina** ("pirofosfato de tiamina", TPP, p. 88), que funciona como coenzima en la transferencia de residuos hidroxialquilo (grupos de aldehído activo) en reacciones como la descarboxilación oxidativa de 2-oxoácidos (p. 112) y la reacción de la transcetolasa (p. 132). La deficiencia de tiamina produce *beriberi*, una enfermedad que se caracteriza por alteraciones neurológicas, insuficiencia cardíaca y atrofia muscular.

La **vitamina B_2** es un complejo de varias vitaminas:

La **riboflavina** es un componente de las coenzimas redox flavina mononucleótido (FMN) y flavina adenina mononucleótido (FAD, p. 86). Como *grupos prostéticos* la **FMN** y la **FAD** actúan como cofactores de distintas oxidorreductasas. No se conoce una enfermedad que se produzca por el déficit específico de esta vitamina.

El **folato**, el anión del ácido fólico, está compuesto por un *derivado de la pteridina*, el *4-aminobenzoato* y por uno o varios residuos de *glutamato* (p. 90). Luego de su reducción a tetrahidrofolato (THF) sirve como *coenzima del metabolismo de C_1*. La deficiencia de folato produce sobre todo alteraciones de la biosíntesis de nucleótidos y así de la proliferación celular (*anemia megaloblástica*).

El **ácido nicotínico** y la **nicotinamida** ("niacina") son requeridos para la síntesis de las coenzimas nicotinamida adenina dinucleótido (**NAD⁺**) y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (**NADP⁺**) (ps. 86 y 204). El organismo animal tiene la capacidad de transformar *triptófano* en ácido nicotínico, aunque con bajo rendimiento. La deficiencia vitamínica se manifiesta por alteraciones de la piel (*pelagra*), trastornos digestivos y depresión.

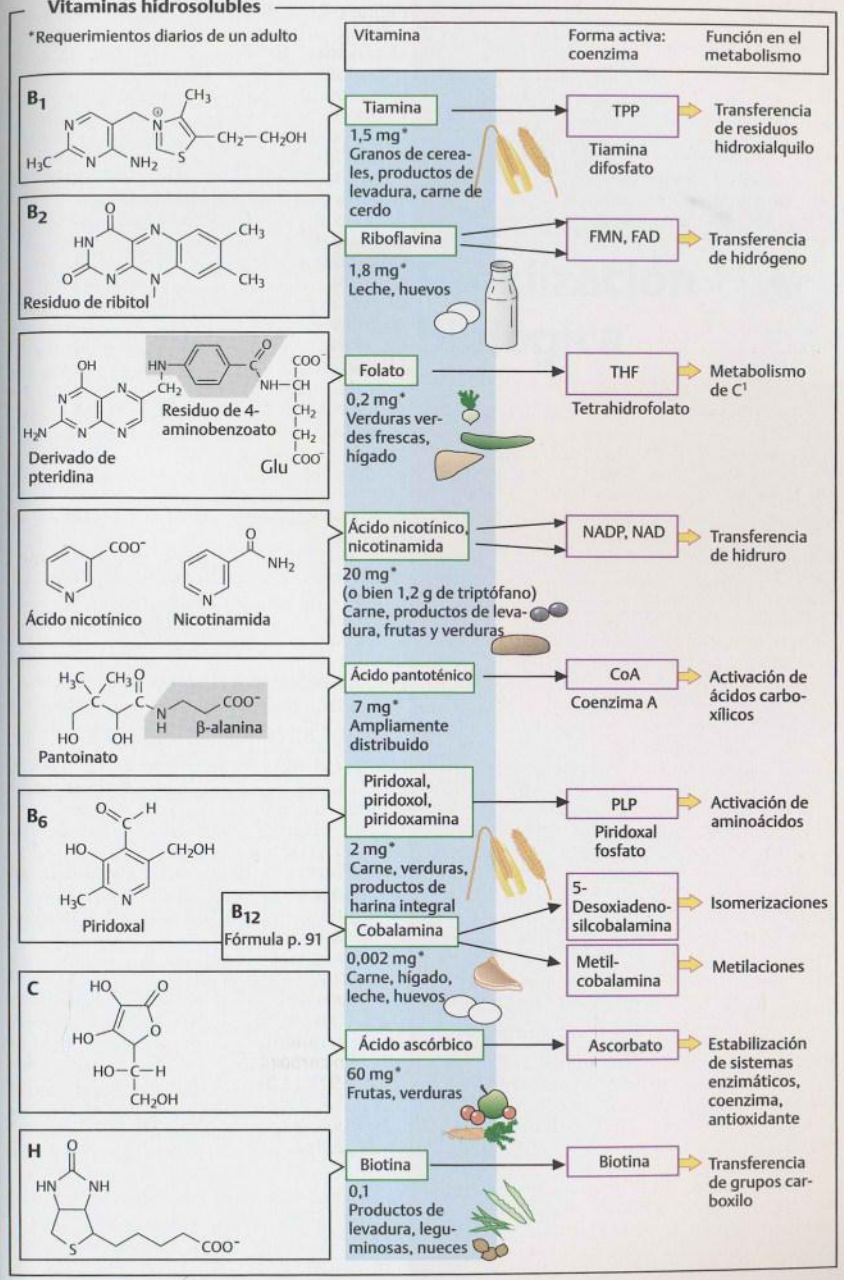
El **ácido pantoténico**, una amida ácida de la *β-alanina* y el 2,4-dihidroxi-3,3'-dimetilbutirato (*pantoinato*), es el precursor de la *coenzima A* (ps. 8 y 88) y de la *proteína transportadora de acilos* (ACP, del inglés *acyl carrier protein*, p. 150). Las enfermedades carenciales son infrecuentes.

La **vitamina B_6** está compuesta por piridinas sustituidas, el **piridoxal**, el **piridoxol** y la **piridoxamina**. Se muestra la fórmula del piridoxal, que en el C-4 tiene un grupo aldehído (-CHO); el piridoxol es el alcohol correspondiente (-CH_2OH) y la piridoxamina la amina (-CH_2NH_2). La forma activa de la vitamina B_6, el **piridoxal fosfato**, es la coenzima más importante del metabolismo de los aminoácidos (ps. 88 y 166 y ss.). La *glucógeno fosforilasa* (p. 136) también contiene piridoxal fosfato como cofactor. La deficiencia vitamínica es infrecuente.

La **vitamina B_{12} (cobalamina)** contiene un sistema tetrapirrólico (la *corrina*) con cobalto como átomo central (p. 90). Es sintetizada exclusivamente por microorganismos. La cobalamina sólo puede se absorbida en el intestino delgado cuando la mucosa gástrica secreta el denominado *factor intrínseco*, una glucoproteína que une la cobalamina (el *factor extrínseco*) y evita su degradación. El hígado puede almacenar vitamina B_{12} en cantidad suficiente para varios meses. La deficiencia generalmente se debe a la ausencia de factor intrínseco y la falta de absorción que esto produce. Como consecuencia se produce una alteración de la hematopoyesis (*anemia perniciosa*). Los derivados de la cobalamina participan en reacciones de transposición.

La **vitamina C** es el **ácido L-ascórbico** (químicamente: 2-oxogulonolactona, p. 86). Los humanos, los monos superiores y los cobayos requieren vitamina C porque no poseen la enzima *L-gulonolactona oxidasa*, que cataliza el último paso de la transformación de glucosa en ácido ascórbico. La vitamina C, que es termolábil, se encuentra sobre todo en frutas y verduras. A muchas bebidas refrescantes y alimentos se le agrega ácido ascórbico como antioxidante y como saborizante. En el cuerpo el ácido ascórbico actúa como agente reductor (p. 86) por ejemplo, en la *síntesis de colágeno*, en la *degradación de la tirosina* y en la *síntesis de catecolaminas* y de *ácidos biliares*. La deficiencia vitamínica se manifiesta como *escorbuto*, con alteraciones del tejido conectivo, hemorragias y pérdida de piezas dentales.

La **vitamina H** (**biotina**, p. 88) está unida en forma covalente a través de su cadena lateral a residuos de lisina de enzimas que catalizan reacciones de carboxilación. A las carboxilasas dependientes de biotina pertenecen la *piruvato carboxilasa* y la *acetil-CoA carboxilasa* (p. 150). La biotina se une con gran afinidad ($Kd=10^{-15}M$) y especificidad a la *avidina*, una proteína que aparece en la clara de huevo de gallina.



Señalización biológica

Transducción de señales

Para que un organismo multicelular pueda vivir, sus células deben ser capaces de comunicarse entre sí. Esto se produce fundamentalmente con ayuda de **moléculas señalizadoras** extracelulares que pueden actuar a través de grandes distancias o segmentos muy breves, uniéndose a los **receptores**. La mayoría de las células son capaces de enviar y de recibir señales.

Los mecanismos de la transducción de señales de todos los organismos siguen principios comunes y las moléculas que intervienen conforman familias con un elevado grado de afinidad. Esto evidencia que estos principios fueron establecidos desde los comienzos de la evolución.

A. Transducción de señales

Existen cientos de **señales** diversas para los procesos celulares y éstas pueden ser de la más variada naturaleza. Como **señales químicas** figuran las *hormonas, neurotransmisores, mediadores, sustancias olorosas, sustancias gustativas, metabolitos* o *componentes de la membrana de otras células*. También pueden percibirse las **señales físicas**, por ejemplo, *luz, impulsos eléctricos* o *estímulos mecánicos*. La percepción de luz posibilita, por ejemplo, la visión de los animales (véase p. 368). En el oído y en la regulación de la tensión arterial interviene la mecanorrecepción. Los canales iónicos que reaccionan a los potenciales de reacción (véase p. 360) son receptores de impulsos eléctricos.

La gran mayoría de las sustancias señalizadoras son *moléculas hidrófilas*. Se fijan a las **proteínas receptoras** (véase p. 400) en la membrana plasmática de sus células diana. A través de este proceso se activa una vía de transducción celular en la que están involucradas diversas **proteínas de señalización intracelular**. Finalmente, éstas controlan la actividad de **proteínas efectoras**, modificando de esta manera el comportamiento celular. Tales proteínas efectoras pueden ser *factores de transcripción, enzimas metabólicas, componentes del citoesqueleto* o *canales iónicos*. Mientras que el control de las células mediante el cambio de la expresión genética puede llevar horas, la adaptación del metabolismo, el control de los procesos de movimiento y la concentración iónica transcurre mucho más rápido, desde minutos hasta segundos.

Pequeñas *moléculas señalizadoras lipofílicas* (izquierda) pueden ingresar a las células diana y fijarse a receptores intracelulares. Éstos son, por lo general, **factores de transcripción** controlados por ligandos (véase p. 418).

Los componentes de la cadena de transducción de señales se encuentran vinculados entre sí de múltiples maneras. Esto permite también que *la señal se intensifique o se desdoble*, la *formación de retículos*, la *eliminación* de varias señales, la *retroalimentación positiva y negativa*, la *adaptación a la intensidad de la señal* y la *interrupción de ésta*.

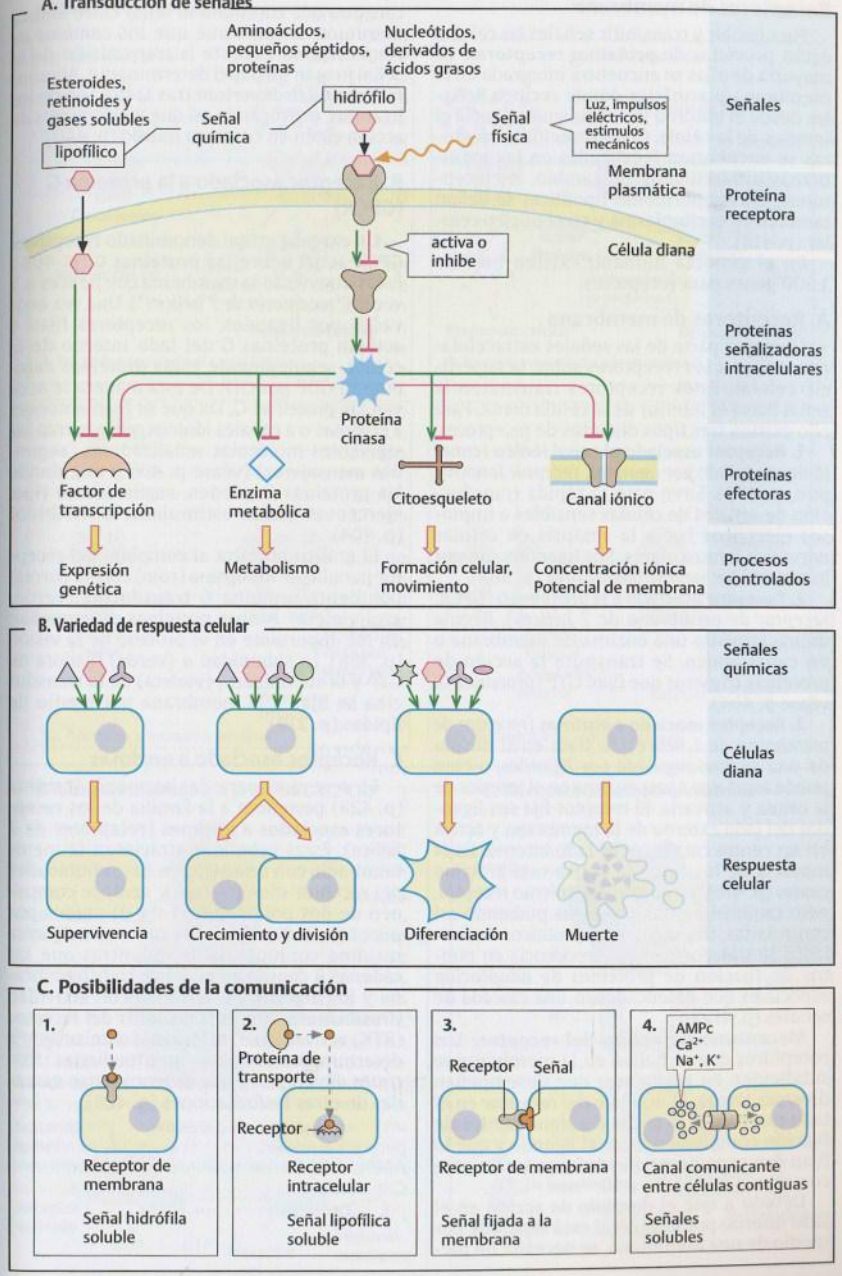
B. Variedad de respuesta celular

Las células sólo pueden reaccionar a una señal si poseen el receptor adecuado. Son entonces **"células diana"**. No obstante, según el tipo de célula la respuesta a la señal puede resultar por completo diferente. A la hormona adrenalina (véase p. 434) responde, por ejemplo, una célula hepática con un aumento de la glucogenólisis; por el contrario, un adipocito responderá con un incremento de la lipólisis y una célula del músculo cardíaco con un aumento de la frecuencia de contracción.

A esto se suma que al mismo tiempo las células se encuentran expuestas a una gran cantidad de señales diferentes, que pueden afectarse de manera recíproca. Así sobreviene una respuesta al entorno de señales altamente diferenciada, típica de cada célula, que puede abarcar desde *supervivencia*, pasando por *crecimiento y división*, *diferenciación*, hasta *muerte celular* por apoptosis.

C. Posibilidades de la comunicación

La forma de comunicación más habitual a través de las señales emplea **receptores de membrana**, debido a que la mayoría de las moléculas señalizadoras son polares y no pueden atravesar la membrana celular (1). Contrariamente, las pequeñas moléculas lipofílicas, como esteroides, ácido retinoico y los gases como el óxido nítrico (NO) y el monóxido de carbono (CO) actúan a través de **receptores intracelulares**, ya que pueden atravesar más fácilmente la membrana celular (2). En la comunicación del sistema inmune (véase p. 306) y durante los procesos de desarrollo, las moléculas señalizadoras pueden también hallarse firmemente adheridas a una membrana celular. En este caso es necesario un **contacto directo** entre la célula emisora de la señal y la célula diana (3). Finalmente, con ayuda de los **canales comunicantes entre células contiguas** llamados **uniones Gap**, las células pueden intercambiar pequeñas moléculas señalizadoras como el AMPc e iones inorgánicos (4). Las uniones Gap son canales llenos de agua compuestos por la proteína *conexina*.



Receptores de membrana

Para recibir y transmitir señales las células están provistas de **proteínas receptoras**. La mayoría de ellas se encuentra integrada en la membrana plasmática donde reciben señales desde el entorno y las transmiten hacia el interior de la célula. Otras proteínas receptoras se encuentran localizadas en las membranas intracelulares. En cambio, los receptores para las hormonas lipofílicas se hallan también en el citoplasma y en el núcleo celular (p. 418).

En el genoma humano existen más de 1.500 genes para receptores.

A. Receptores de membrana

La mayor parte de las señales extracelulares se fijan a los receptores sobre la superficie celular. Estos receptores transmiten la señal hacia el interior de la célula diana. Para ello existen tres tipos distintos de receptores.

1. Receptor asociado al canal iónico (*canal iónico regulado por ligandos, receptor ionotrópico*, p. 402). Sirve para la rápida transducción de señales de células sensibles a impulsos eléctricos hacia la sinapsis de células nerviosas y musculares. Sus ligandos son por lo general los *neurotransmisores* (p. 362).

2. Receptor asociado a la proteína G (*GPCR; receptor de membrana de 7 hélices*). Regula indirectamente una enzima de membrana o un canal iónico. Se transmite la acción de proteínas trímeros que fijan GTP (*proteínas G*, véase p. 404).

3. Receptor asociado a enzimas (*receptor de membrana de 1 hélice*). Se trata en sí mismo de una *enzima regulada por ligandos*, o bien puede asociarse a una enzima en el interior de la célula y activarla. El receptor fija sus ligandos del lado externo de la membrana y activa así un centro catalítico del lado interno. En la mayoría de los casos se activa una *proteína cinasa* (p. 410) que fosforila al mismo receptor, pero también a otras proteínas pudiendo así controlarlas. Los segmentos proteicos fosforilados se transforman con frecuencia en puntos de fijación de *proteínas de adaptación* especiales que desencadenan una cascada de señales (p. 412).

Mecanismo de acción del receptor. Los receptores que se hallan en la membrana se subdividen en segmentos que desempeñan diversas tareas. El **dominio del receptor** en el lado externo de la célula contiene puntos de fijación complementarios al *ligando* y que lo fijan con mayor *especificidad* y generalmente con gran *afinidad* ($K_d \leq 10^{-8}$ mol · L^{-1}).

Debido a que el **dominio de acción** en el lado interno por lo general está separado por medio de una membrana, se necesita un mecanismo que *transmita la señal* entre ambos dominios. Se presume que los *cambios de conformación* durante la transmisión de la señal juegan un papel determinante. Algunos receptores *se dimerizan* tras la fijación de los ligandos, provocando así que los dominios de acción estén en contacto mutuo (p. 440).

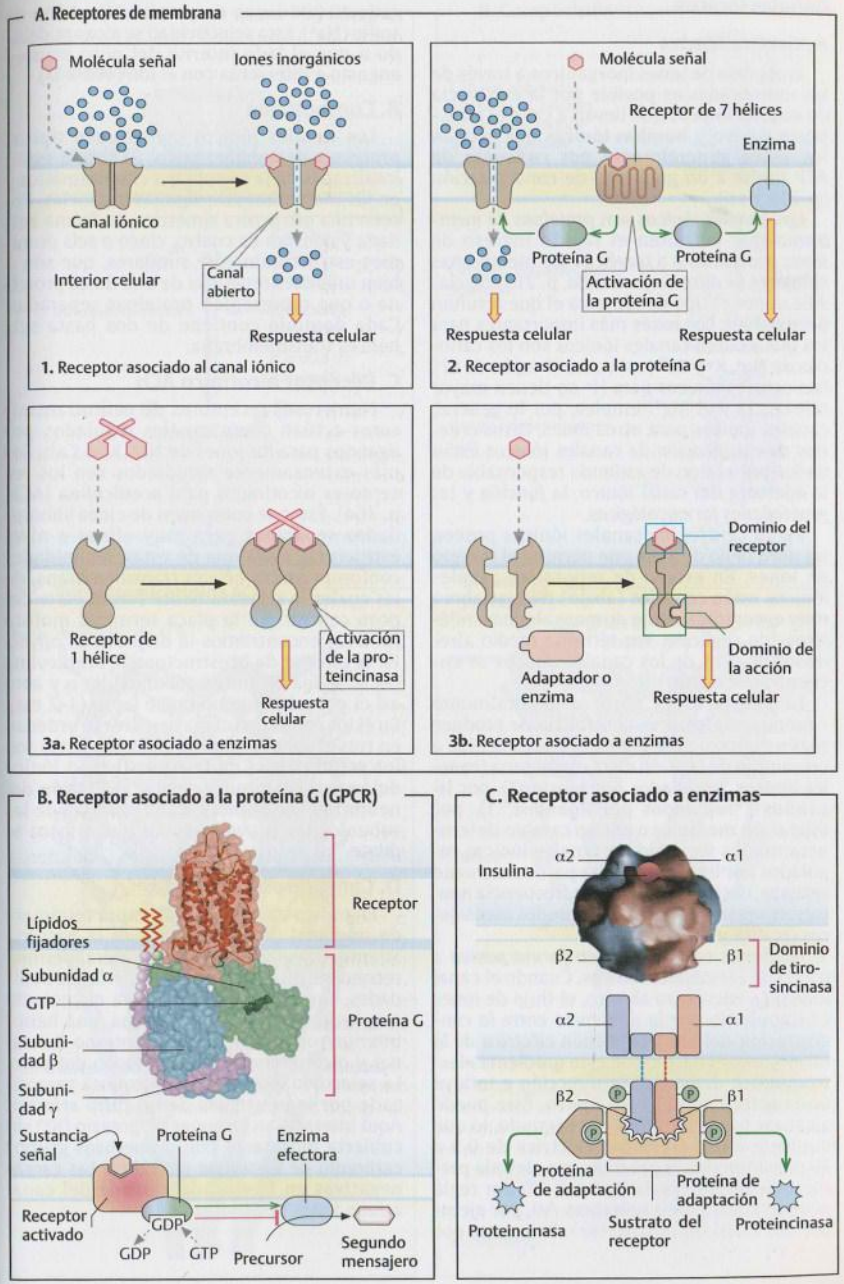
B. Receptor asociado a la proteína G (GPCR)

Un extenso grupo denominado receptores **GPCR** actúa sobre las **proteínas G** (p. 404). Éstos atraviesan la membrana con hélices α 7 veces (*"receptores de 7 hélices"*). Una vez activados por ligandos, los receptores fijan y activan proteínas G del lado interno de la célula, seguidamente estas proteínas cambian su GDP por GTP. De esta manera se activan las proteínas G, las que se fijan entonces a enzimas o a canales iónicos que generan las siguientes moléculas señalizadoras (**segundos mensajeros**) (véase p. 406 y ss.), donde las proteínas G pueden, según sea su tipo, ejercer un efecto estimulante o inhibidor (p. 404).

El gráfico muestra el complejo del receptor para la luz **rodopsina** (rojo) con su correspondiente proteína G **transducina** (verde/azul/violeta). Ambas proteínas desempeñan un rol importante en el proceso de la visión (p. 368). La subunidad α (verde) fijadora de GTP y la subunidad γ (violeta) de la transducina se fijan a la membrana por medio de lípidos (p. 210).

C. Receptor asociado a enzimas

El receptor para la hormona insulina (p. 428) pertenece a la familia de los **receptores asociados a enzimas** (*receptores de 1 hélice*). Estas proteínas atraviesan la membrana sólo con una hélice α. Las subunidades del receptor dímero (rojo y azul) se componen de dos polipéptidos (α y β) unidos por puentes de disulfuro. Las cadenas α fijan la insulina conjuntamente, mientras que las cadenas β contienen la hélice transmembrana y los dominios *C* terminal con actividad **tirosincinasa**. Las *tirosincinasas del receptor* (RTK) activadas se fosforilan a sí mismas y a determinadas proteínas intermediarias (*sustratos de receptor*), que desencadenan cascadas de otras fosforilaciones (p. 428).



Canales iónicos

A. Generalidades

El ingreso de iones inorgánicos a través de las membranas es posible por la existencia de **canales iónicos** que llevan a cabo el transporte pasivo y **bombas iónicas** que activan los iones generalmente por consumo de ATP frente a un gradiente de concentración (p. 210 y ss.).

Los **canales iónicos** son *proteínas de membrana* que permiten el rápido ingreso de iones inorgánicos a través de las membranas celulares (= *difusión facilitada*, p. 210). Se clasifican por el tipo de ión para el que resultan permeables. Los iones más importantes para los que existen canales iónicos son los cationes de **Na^+, K^+ y Ca^{2+}**, así como el anión de **Cl^-**. Los canales iónicos para H^+ no tienen mayor relevancia y el Mg^{2+} emplea, por lo general, canales iónicos para otros iones. Otros *criterios de clasificación* de canales iónicos están dados por el tipo de *estímulo* responsable de la apertura del canal iónico, la *función* y las *propiedades farmacológicas*.

En su centro, los canales iónicos poseen un **poro** lleno de agua que permite el ingreso de iones. En estado de reposo los canales iónicos están cerrados (abajo). Sólo se abren muy esporádicamente durante algunas milésimas de segundo. Por término medio alrededor de 0,1% de los canales iónicos se encuentran abiertos.

La **apertura** del poro es generalmente –aunque no siempre– controlada. Se produce según el tipo de canal iónico, o bien debido a un cambio de tensión en la membrana (**canales iónicos "regulados por tensión"**), por ligandos (**"regulados por ligandos" I**), por dilatación mecánica o por un cambio de temperatura. La variedad de canales iónicos regulados por ligandos resulta particularmente extensa. Los ligandos son con frecuencia **neurotransmisores** (p. 362) o **segundos mensajeros** (p. 406 y ss.).

Los iones se difunden *en forma pasiva* a través de los canales iónicos. Cuando el canal iónico se encuentra abierto, el flujo de iones es impulsado por la *diferencia entre la concentración* del ión y la *tensión eléctrica de la membrana*. El balance de este **gradiente electroquímico** determina la dirección e influye en la velocidad del flujo iónico. Éste puede alcanzar hasta 10^7 iones por segundo, lo que equivale a una corriente eléctrica de 0,5 a 10 picoamperios. A pesar de esta elevada permeabilidad, los canales iónicos son por regla general sumamente *selectivos*. Así, por ejemplo, un canal de potasio (K^+) deja pasar por cada 10.000 iones de potasio sólo 1 ión de sodio (Na^+). Esta selectividad se alcanza debido a que el lado interno del poro es muy angosto e interactúa con el ión (véase **D**).

B. Composición

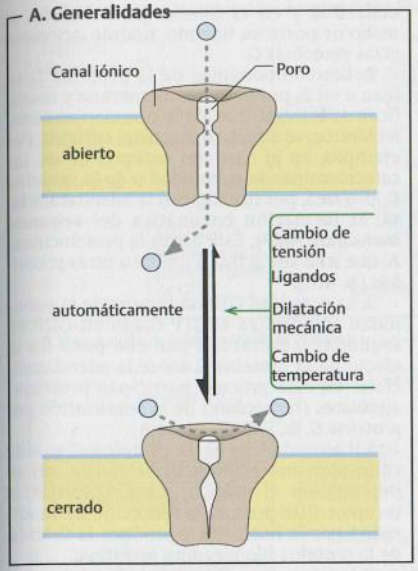
Los canales iónicos constituyen típicas *proteínas de membrana* (p. 212) que están localizadas en la membrana citoplasmática y en las membranas de algunas organelas. Poseen una estructura simétrica, en forma anillada y constan de cuatro, cinco o seis dominios estructuralmente similares, que son o bien unidades repetidas de una única proteína o que representan proteínas separadas. Cada dominio contiene de dos hasta seis hélices transmembrana.

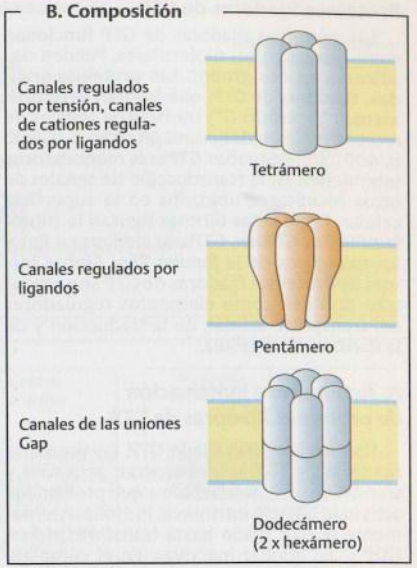
C. Receptor nicotínico ACh

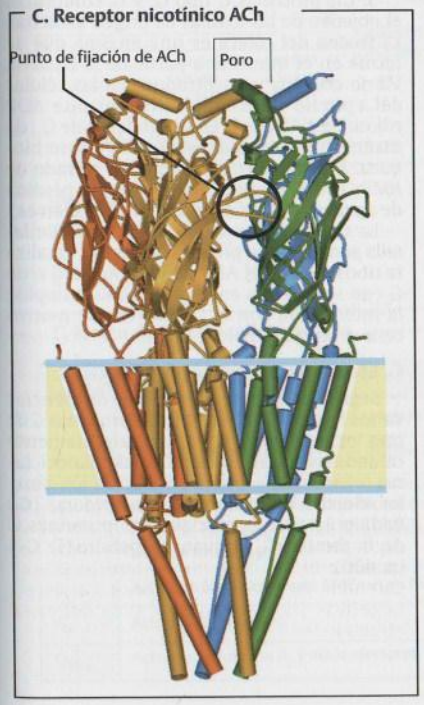
Numerosos receptores de neurotransmisores actúan como canales regulados por ligandos para los iones de Na^+, K^+ o Ca^{2+}. Los más extensamente estudiados son los receptores nicotínicos para **acetilcolina** (ACh, p. 364). Éstos se componen de cinco subunidades separadas pero muy afines a nivel estructural. Cada una de estas subunidades conforma cuatro hélices transmembrana, de las cuales la segunda hélice forma parte del poro central. En la placa terminal motora (p. 342) encontramos la disposición $\alpha\beta\gamma\alpha\delta$. En el interior de la estructura, la acetilcolina (ACh) se fija en ambas subunidades α y abre así el poro durante un breve lapso (1-2 ms). En él los restos con carga negativa se ordenan en tres grupos formando un anillo. Éstos son los responsables de la especificidad iónica del canal. Presumiblemente, la fijación del neurotransmisor modifica la posición de las subunidades, provocando así que el poro se dilate.

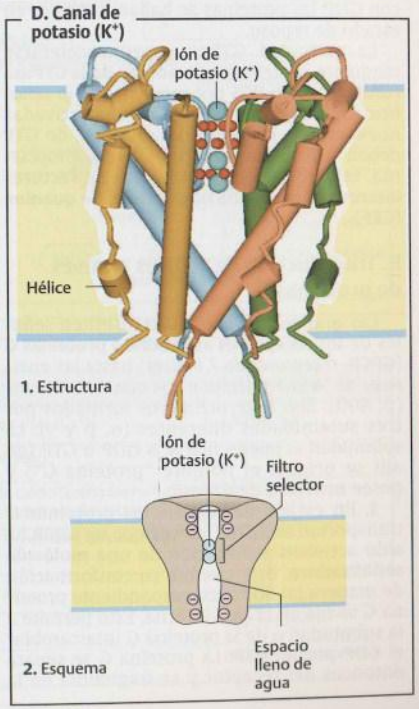
D. Canal de potasio (K^+)

El gráfico muestra la estructura tetrámera de un canal de potasio (K^+) de la bacteria *Streptomyces lividans*. La vista lateral permite reconocer distintas hélices α de las subunidades. Una hélice exterior logra el contacto con los lípidos de la membrana, una hélice interior conforma el espacio interno del canal y otra interviene en el diseño del poro. La selectividad del canal iónico está garantizada por la existencia de un *filtro selector*. Aquí interactúan los iones de potasio (K^+) sin cubierta hidratante con numerosos grupos carbonilo de la cadena peptídica. Las cargas negativas en la entrada y salida del canal atraen iones de potasio (K^+).









Proteínas fijadoras de GTP

Las proteínas fijadoras de GTP funcionan como interruptores moleculares. Pueden clasificarse en dos grupos. Las **proteínas grandes, fijadoras de GTP, que forman heterotrímeros** (*"proteínas G"*) transmiten señales de *receptores asociados a una proteína G* (GPCR, p. 400). Las pequeñas **GTPasas monoméricas** intervienen en la transducción de señales de otros receptores ubicados en la superficie celular. Entre estas últimas figuran la superfamilia *Ras GTPasa*, *GTPasas similares a Ras* y los miembros de la *familia Rho*. Ambas formas de proteínas fijadoras de GTP se encuentran también como elementos reguladores del transporte celular, de la traducción y de la división de la célula.

A. Activación e inactivación de proteínas fijadoras de GTP

Una vez que han fijado GTP, las proteínas fijadoras de GTP se encuentran activadas y transmiten señales. Debido a que poseen una actividad *GTPasa* intrínseca, hidrolizan lentamente el GTP fijado hasta transformarlo en GDP y así quedar inactivas. En el complejo con GDP las proteínas se hallan entonces en estado de reposo.

La actividad GTPasa puede acelerarse mediante proteínas **activadoras de la GTPasa** (**GAP**; también **RGS** por *regulador de la señalización por proteína G*). Para ser activadas nuevamente, las proteínas fijadoras de GTP deben sustituir su GDP por GTP del citoplasma. Esto se produce con ayuda de **factores intercambiadores de nucleótidos de guanina** (**GEF**).

B. Transducción de señales a través de proteínas G

Las **grandes proteínas G** transmiten señales de **los receptores asociados a proteínas G** (**GPCR**, *receptores de 7 hélices*) hasta las enzimas de la membrana o los canales iónicos (p. 400). Son heterotrímeros formados por tres subunidades diferentes (α, β y γ). La subunidad α puede fijarse a GDP o GTP (de allí se origina el nombre "proteína G") y posee *actividad de GTPasa*.

1. En estado de reposo, las proteínas G transportan un GDP. Una vez que un **GPCR** ha sido activado por fijación de una **molécula señalizadora**, éste cambia su conformación de manera tal que la correspondiente proteína G se fija en la cara interna. Esto permite a la subunidad α de la proteína G intercambiar el **GDP** por un **GTP**. La proteína G se separa entonces del receptor y se fragmenta en la unidad α y en la unidad βγ. Mientras el receptor porte su ligando, podrán activarse otras proteínas G.

2. Los componentes de la proteína G se fijan a otras proteínas de membrana y modifican su actividad: se abren o se cierran *canales iónicos*, se activan o inactivan *enzimas*. Por ejemplo, en el caso del receptor β_2 de las catecolaminas, la subunidad α de la proteína G_s provoca, por fijación con la **adenilatociclasa**, la formación enzimática del **segundo mensajero AMPc**. Éste activa la proteincinasa A, que a su vez activa o inhibe a otras proteínas (p. 410).

3. La actividad GTPasa interna de la subunidad α hidroliza el GTP fijado en GDP en segundos o minutos y con ello pone fin al efecto de la proteína G sobre la adenilatociclasa. En este proceso participan proteínas auxiliares (*reguladores de la señalización por proteína G*, RGS=GAP; véase **A**).

4. La unidad βγ de la proteína G puede estimular una proteincinasa (βARK, no se muestra en el gráfico) para fosforilar el receptor. Esto provoca la reducción de su afinidad por la hormona y produce la fijación de la proteína bloqueadora **arrestina**.

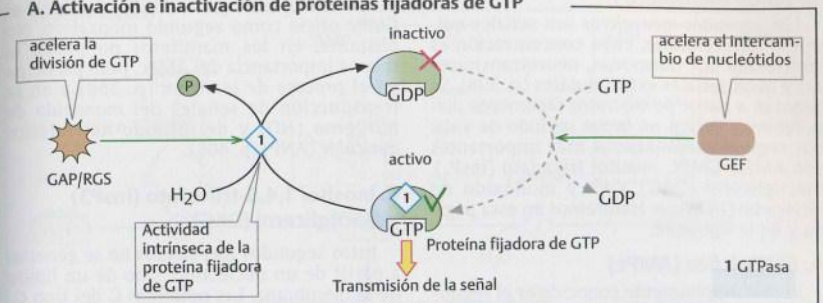
5. Las proteínas G tipo G_s y G_i conforman el objetivo de las toxinas de origen bacterial. La **toxina del cólera** es una enzima que se forma en el intestino a partir de la bacteria *Vibrio cholerae* y se introduce en las células del epitelio intestinal. Allí transmite ADP ribosa de NAD hacia la subunidad α de G_s, de manera tal que su actividad GTPasa se bloquea. El nivel permanentemente elevado de AMPc es responsable de una intensa pérdida de agua y de iones de cloro (Cl^-) (→ diarrea).

La **toxina pertussis** de la bacteria *Bordetella pertussis* que provoca tos ferina, cataliza la ribosilación del ADP de la subunidad α de G_i (no se muestra en el gráfico). Esto impide la interacción con el GPCR. Por ese motivo cesa el efecto inhibidor de G_i.

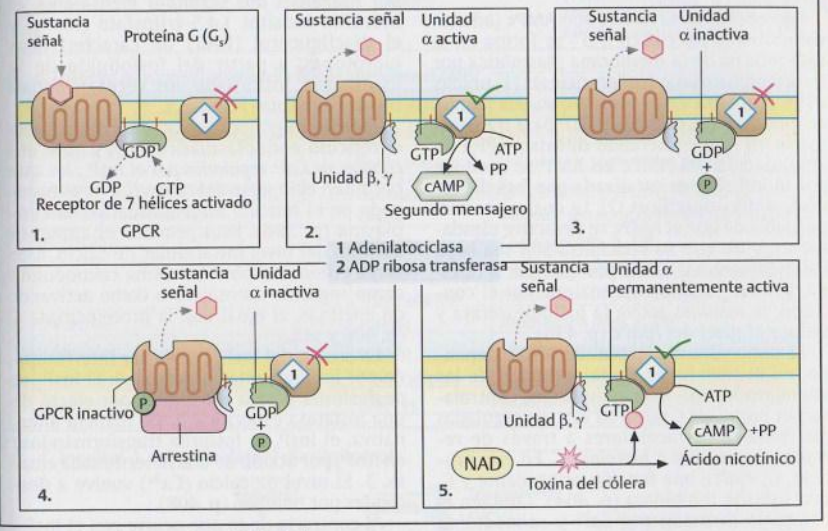
C. Efecto de proteínas G triméricas

Según su acción, se pueden diferenciar varios tipos de proteínas G. Las *proteínas G de tipo estimulante* (G_s) están ampliamente difundidas. Éstas activan las adenilatociclasas (véase más adelante) o afectan los canales iónicos. Las *proteínas G inhibidoras* (G_i) *inhiben* la adenilatociclasa. Las proteínas G de la *familia* G_q activan la fosfolipasa C-β (p. 406).

A. Activación e inactivación de proteínas fijadoras de GTP



B. Transducción de señales a través de proteínas G



C. Efecto de proteínas G triméricas

Clase de proteína G	Efectos directos	Acción intracelular
G_s	Activa las adenilatociclasas y los canales de calcio (Ca^{2+})	AMPc↑, Ca^{2+}↑
G_{olf}	Activa las adenilatociclasas en el sistema olfativo	AMPc↑
G_i	Inhibe algunas adenilatociclasas y canales de calcio, activa las fosfodiesterasas GMPc específicas, activa los canales entrantes de potasio (K^+)	AMPc↓, Ca^{2+}↓, GMPc↓, K^+↑
G_o	Activa los canales de potasio (K^+), inactiva los canales de calcio (Ca^{2+}), activa la fosfolipasa C	K^+↑, Ca^{2+}↓, $InsP_3$ y DAG↑
G_t	Activa las fosfodiesterasas GMPc específicas	GMPc↓
G_q	Activa la fosfolipasa C	$InsP_3$ y DAG↑
$G_{12/13}$	Activa la fosfolipasa A_2 y otros efectores	Acción compleja

Segundo mensajero I

Los *segundos mensajeros* son señales químicas *intracelulares*, cuya concentración es controlada por hormonas, neurotransmisores y otras señales extracelulares (p. 398). Se generan a partir de sustratos fácilmente disponibles y tienen un breve período de vida. Los segundos mensajeros más importantes son AMPc, GMPc, inositol trifosfato ($InsP_3$), diacilglicerol (DAG), Ca^{2+} y monóxido de nitrógeno (NO), que trataremos en esta página y en la siguiente.

A. AMP cíclico (AMPc)

El más ampliamente conocido es el segundo mensajero AMPc, reconocido como sustancia señal intracelular del metabolismo del glucógeno (p. 136).

Metabolismo. El nucleótido **AMPc** (adenosín monofosfato cíclico 3',5') se forma en la cara interna de la membrana plasmática por intermedio de las *adenilatociclasas* [1] unidas a la membrana. Éstas constituyen una familia de enzimas que ciclizan el ATP para transformarlo en AMPc liberando difosfato (PP_i). La degradación del AMPc en AMP se produce por hidrólisis y es catalizada por *fosfodiesterasas AMPc-específicas* [2]. La enzima es responsable de que el AMPc se desactive rápidamente y de que su concentración sea baja. Las *metilxantinas*, como por ejemplo la cafeína, pueden inhibir esta enzima. Por el contrario, la *insulina* activa la fosfodiesterasa y reduce el nivel del AMPc (p. 430).

La concentración actual de AMPc depende, en primer lugar, de la actividad de las adenilatociclasas. Esta actividad es controlada por *proteínas G* que a su vez son reguladas por señales extracelulares a través de *receptores asociados a proteínas G*. En este proceso, G_s ejerce una función estimulante y G_i una función inhibidora (p. 404). También el complejo formado por Ca^{2+} y *calmodulina* (p. 408) activa determinadas adenilatociclasas.

Acción. El AMPc es un efector alostérico de las *proteincinasas tipo A* (PK-A, [3]). Se acumula en las subunidades reguladoras de la enzima, desencadenando así un cambio en la conformación que produce una liberación de la enzima activa (p. 410). Las proteincinasas PK-A intervienen en la mayoría de sus acciones. En las neuronas olfatorias el AMPc regula también los canales iónicos en forma directa.

B. Ejemplos de acciones hormonales donde interviene el AMPc

El cuadro enumera las hormonas en cuyas acciones interviene AMPc.

En forma análoga al AMPc, también el **GMPc** oficia como segundo mensajero. No obstante, en los mamíferos no posee la misma importancia del AMPc, pero participa en el *proceso de la visión* (p. 368) y en la transducción de señales del *monóxido de nitrógeno* (NO) y del *péptido natriurético auricular* (ANP) (p. 408).

C. Inositol 1,4,5-trifosfato (InsP3) y diacilglicerol (DAG)

Estos segundos mensajeros no se generan a partir de un nucleótido, sino de un lípido de la membrana. Las proteínas G del tipo G_q activan para ello la *fosfolipasa C-β* (PLC-β, [4]) unida a la membrana. Esta enzima produce por hidrólisis *dos segundos mensajeros*, el hidrófilo Inositol 1,4,5-trifosfato (**$InsP_3$**) y el diacilglicerol (**DAG**) de características hidrófobas, a partir del fosfolípido de la membrana, fosforilado dos veces, *fosfatidil inositol bifosfato* ($PtdInsP_2$).

El **$InsP_3$** migra por medio del citosol hacia el retículo endoplasmático (RE) y abre allí *canales de Ca^{2+} regulados por el $InsP_3$*, los que permiten el ingreso del calcio (Ca^{2+}), almacenado en el retículo endoplasmático, al citoplasma (p. 386). Esto provoca el aumento abrupto del nivel intracelular de calcio. Éste actúa entonces, sobre la misma calmodulina como segundo mensajero o como activador de enzimas, al igual que la proteincinasa C (p. 408 y ss.).

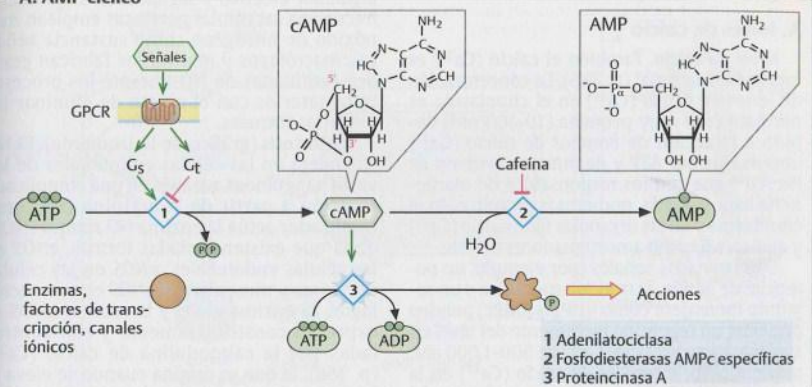
La acción del $InsP_3$ puede ser interrumpida por los siguientes procesos: 1. El $InsP_3$ se desfosforila y pasa a ser $InsP_2$ por efecto de una fosfatasa específica. 2. De manera alternativa, el $InsP_3$ se fosforila transformándose en $InsP_4$ por acción de una determinada cinasa. 3. El nivel de calcio (Ca^{2+}) vuelve a descender por bombeo (p. 408).

Al contrario de lo que ocurre con el $InsP_3$, el **DAG** lipofílico permanece en la membrana y puede activar allí *proteincinasas del tipo C* (PK-C, p. 408 y ss.), las que ante la presencia de calcio (Ca^{2+}) fosforilan determinadas proteínas, transmitiendo de esta manera la señal. Por hidrólisis, el DAG puede también suministrar **ácido araquidónico**, que es en sí mismo una sustancia señal y del cual se generan **eicosanoides** (p. 438).

D. Ejemplos de acciones donde intervienen el $InsP_3$ y el DAG

El cuadro identifica moléculas de señalización por la activación de $InsP_3$ y DAG.

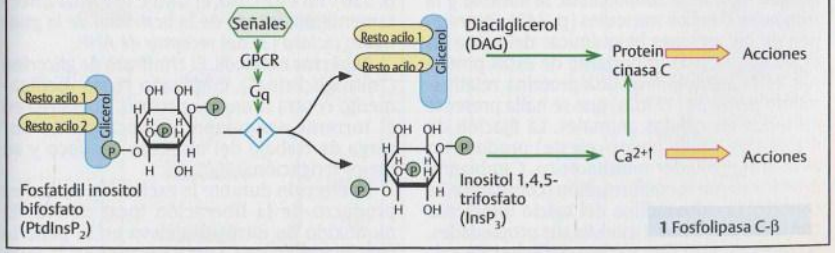
A. AMP cíclico



B. Ejemplos de acciones hormonales donde interviene el AMPc

Hormona	Tejido diana	Respuesta
Hormona estimulante de la glándula tiroides, TSH	Glándula tiroides	Síntesis y secreción de tiroxina, p. 426
	Tejido adiposo	Hidrólisis de triglicéridos, p. 144
Hormona adrenocorticotrópica, ACTH	Corteza de la glándula suprarrenal	Síntesis y secreción de cortisol, p. 420
Hormona luteinizante, LH	Ovario	Síntesis y secreción de progesterona, p. 422
Adrenalina	Músculo	Glucogenólisis, p. 136
	Corazón	Frecuencia cardíaca ↑, fuerza de contracción ↑
	Tejido adiposo	Hidrólisis de triglicéridos, p. 144
Paratirina	Huesos	Reabsorción ósea, p. 386
Glucagón	Hígado	Glucogenólisis, p. 136
	Tejido adiposo	Hidrólisis de triglicéridos, p. 144
Vasopresina	Riñones	Reabsorción de agua, p. 334

C. Inositol-1,4,5-trifosfato y diacilglicerol



D. Ejemplos de acciones donde intervienen el $InsP_3$ y el DAG

Señal	Tejido diana	Respuesta
Acetilcolina	Páncreas	Estimulación de la secreción de amilasa
	Musculatura lisa	Contracción muscular, p. 342
Trombina	Trombocitos	Agregación plaquetaria, p. 294
Vasopresina	Hígado	Glucogenólisis, p. 136

Segundo mensajero II

A. Iones de calcio

Nivel de calcio. También el calcio (Ca^{2+}) es una sustancia señal (p. 386). La concentración de iones de calcio (Ca^{2+}) en el citoplasma es normalmente muy pequeña (10-100 nM) debido a la acción de *bombas de calcio* (Ca^{2+}) impulsadas por ATP y de *intercambiadores de* Na^+/Ca^{2+} que son los responsables de mantenerla baja. Además, numerosas proteínas en el citoplasma y en las organelas fijan calcio (Ca^{2+}) y actúan así como amortiguadores de éste.

Determinadas señales (por ejemplo, un potencial de acción, la tracción mecánica o un segundo mensajero como $InsP_3$ o AMPc) pueden provocar un repentino incremento del nivel citoplasmático de calcio (Ca^{2+}) de 500-1.000 nM, pudiendo abrir *canales de calcio* (Ca^{2+}) en la membrana plasmática o en la membrana del *retículo endoplasmático* o *sarcoplasmático*. La *rianodina*, un alcaloide vegetal, también se comporta de esta manera en ensayo sobre un determinado tipo de canal en el retículo endoplasmático. Los ligandos fisiológicos para el receptor de rianodina son canales de calcio del tipo L de la membrana plasmática, o iones de calcio que intensifican la señal de Ca^{2+}.

Cuando los canales de calcio (Ca^{2+}) se abren aumenta el nivel de calcio (Ca^{2+}) en el citoplasma, aunque siempre por un tiempo muy breve (*"picos de* Ca^{2+}*"*) y sobrevienen *oscilaciones de calcio* (Ca^{2+}). Al aumentar la señal externa no se incrementa la altura, sino la *frecuencia* del pico de calcio. Elevadas concentraciones de calcio en el citoplasma producen, con el tiempo, un efecto citotóxico.

Acciones del calcio. Proteínas especiales fijadoras de calcio (*"sensores de* Ca^{2+}*"*), entre las que figuran la *calmodulina*, la *anexina* y la *troponina C* en los músculos (p. 342), intervienen en las acciones bioquímicas del calcio en el citosol. La más importante de estas proteínas es la **calmodulina**, una proteína relativamente pequeña (17 kDa) que se halla presente en todas las células animales. La fijación de 4 iones de calcio (color celeste) produce un *elemento regulador* multifacético. Cambiando drásticamente la conformación (compárese 2a con 2b), la calmodulina del calcio interactúa con otras proteínas y modula sus propiedades. A través de este mecanismo, los iones de calcio controlan la actividad de las enzimas, las bombas iónicas y los componentes del citoesqueleto. En algunos casos la calmodulina es el elemento constitutivo de la proteína regulada.

B. Monóxido de nitrógeno (NO) como mediador

El gas *monóxido de nitrógeno* (**NO**) es un radical de vida corta que ejerce funciones de *mediador* efectivo y *segundo mensajero*. Con frecuencia las células nerviosas emplean monóxido de nitrógeno como sustancia señal. Los macrófagos y neutrófilos fabrican grandes cantidades de NO durante los procesos inflamatorios con el objeto de eliminar las bacterias intrusas.

Biosíntesis (gráfico de la izquierda). El NO se genera en las células endoteliales de los vasos sanguíneos a través de una complicada reacción a partir de la arginina [1]. Como catalizador actúa la enzima *NO sintasa* (NOS) de la que existen variadas formas, *eNOS* en las células endoteliales, *nNOS* en las células nerviosas y musculares e *iNOS* en los macrófagos. La enzima eNOS y la enzima nNOS se expresan constitutivamente y son controladas por la calmodulina de calcio (Ca^{2+}) (p. 386), la que se origina cuando se eleva el nivel de calcio (Ca^{2+}). Por el contrario, la enzima iNOS es inducible a través de señales externas.

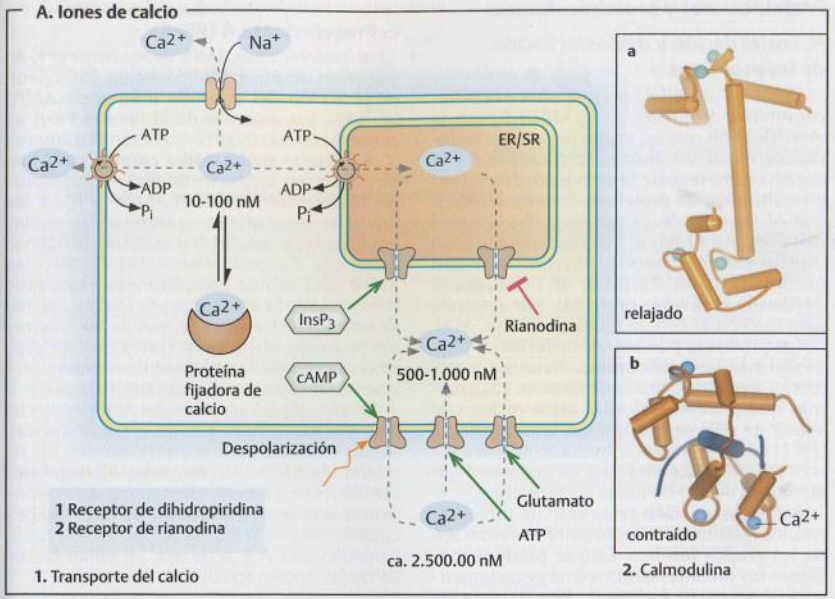
Degradación. La vida media del monóxido de nitrógeno es muy breve (entre 5 y 10 s). Se inactiva debido a la reacción de oxígeno y agua.

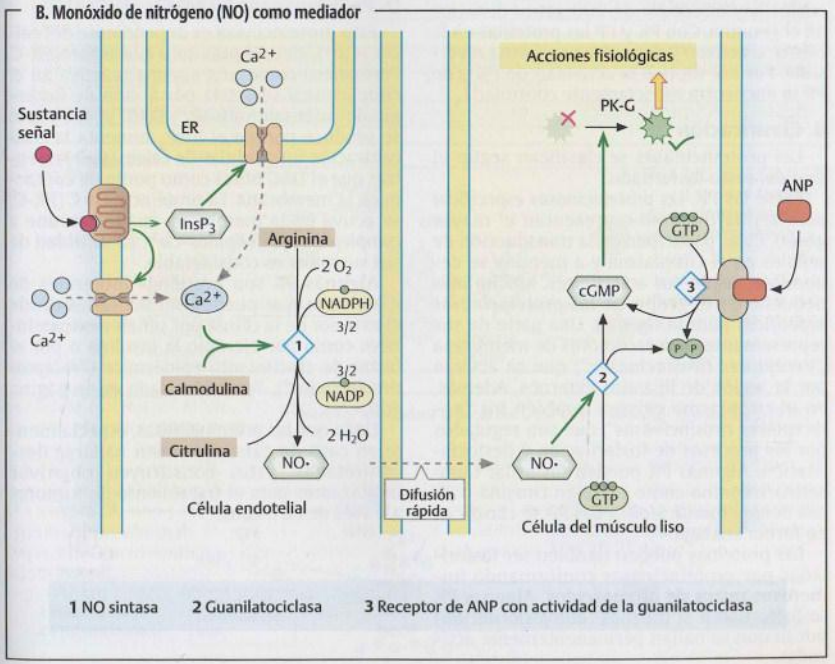
Acción (derecha). El NO formado por eNOS en el endotelio se difunde en las células del músculo liso y provoca allí la formación del segundo mensajero **GMPc** (p. 406) al activar la *guanilato ciclasa* [2]. El GMPc produce finalmente la relajación de la musculatura lisa por activación de una determinada *proteincinasa* (*PK-G*). A través de este proceso se dilatan, por ejemplo, los vasos sanguíneos.

La dilatación de los vasos sanguíneos inducida por el GMPc, interviene también en la acción de bajar la tensión arterial que produce el *péptido natriurético auricular* (**ANP**, p. 336). En este caso, el GMPc se forma directamente por efecto de la *actividad de la guanilato ciclasa* [3] del *receptor de ANP*.

Aspectos médicos. El *trinitrato de glicerina* ("nitroglicerina"), empleado como medicamento contra la *angina pectoris*, libera NO en el torrente sanguíneo, provocando menor carga de trabajo del músculo cardíaco y su mejor irrigación.

La *erección* durante la excitación sexual es producto de la liberación local de NO. El monóxido de nitrógeno eleva en el pene la concentración de GMPc y provoca así la relajación de un músculo que favorece el ingreso de sangre a la región del pene. Al mermar la excitación, el GMPc se degrada rápidamente por acción de una *fosfodiesterasa GMPc específica*. El sildenafil y fármacos análogos retardan esta degradación del GMPc, manteniendo así la erección.





Proteincinasas y proteinfosfatasas

A. Fosforilación y desfosforilación de las proteínas

Entre las posibilidades que ofrece la *interconversión* de proteínas (p. 100) figura la esterificación con un grupo fosfato. La **fosforilación** es un mecanismo empleado con frecuencia para regular la actividad, estructura y localización de proteínas. Esto es debido a que el ingreso de cargas negativas con el resto fosfato provoca, en muchos casos, un *cambio de conformación*. Además, la región fosforilada puede constituir un nuevo *punto de fijación* para otras proteínas, por ejemplo, para moléculas con un dominio SH2 (p. 412).

Las proteínas pueden ser fosforiladas para conformar *restos de serina, treonina* y con menor frecuencia *restos de tirosina*. Las enzimas que pueden fosforilar estos restos con ayuda de ATP se denominan *proteincinasas* (*PK* [1]). En el genoma humano se encuentran más de 500 genes para PK que fosforilan alrededor de 1/3 de todas las proteínas.

Para la regulación reversible de proteínas resulta igualmente importante la remoción de los grupos fosfatos. Esto se produce mediante las *proteinfosfatasas* (más exactamente; *fosfoproteínas fosfatasas*; **PP** [2]), para las cuales hay alrededor de 200 genes distintos en el genoma. Con PK y PP las proteínas en la célula se activan y desactivan en forma reversible. Por ese motivo la actividad de PK y de PP se encuentra estrictamente controlada.

B. Clasificación

Las proteincinasas se clasifican según el tipo del resto fosforilado.

Entre las PK, las *proteincinasas específicas para serina/treonina* representan el mayor grupo. Éstas participan en la transducción de señales en el citoplasma y a menudo se denominan según sus activadores. Mucho más pequeño es el grupo de las *proteincinasas específicas para la tirosina*. Una parte de sus representantes son receptores de membrana (*"receptores tirosincinasas"*) que se activan por la acción de ligandos externos. Además, en el citoplasma existen también los *"no-receptores tirosincinasas"*, que son regulados por los procesos de fosforilación y desfosforilación. Algunas PK pueden fosforilar tanto serina/treonina como también tirosina (*"PK con doble especificidad"*). Las PP se clasifican en forma análoga.

Las proteínas pueden también ser fosforiladas por proteincinasas conformando numerosos restos de aminoácidos. Algunas PK se fosforilan a sí mismas (*autofosforilación*) por lo que se hallan permanentemente activadas.

C. Proteincinasa A (PK-A)

La *proteincinasa AMPc dependiente* (PK-A) es la más ampliamente conocida. Interviene en la acción del segundo mensajero *AMPc* (p. 406). Las enzimas de la familia PK-A se encuentran inactivas como heterotetrámeros (C_2R_2), cuyas *subunidades catalíticas* (**C**) se bloquean por acción de *unidades reguladoras* (**R**) (*autoinhibición*). Si el AMPc se fija a las unidades reguladoras, se separan las unidades C de las unidades R y se activan enzimáticamente. En total se necesitan 4 moléculas AMPc para activar completamente una proteincinasa A. La PK-A activada fosforila *restos de serina* y *de treonina* de más de 100 sustratos proteicos distintos. A través de este proceso se controla la actividad de enzimas, factores de transcripción y canales iónicos.

Muchas de las acciones del AMPc transcurren mediante controles de la transcripción. Genes controlados por AMPc poseen en su región reguladora un **elemento de respuesta al AMPc** (CRE). En este elemento puede depositarse una **proteína fijadora de CRE** (CREBP) cuando ésta es fosforilada por acción de la proteincinasa A y activarse así como factor de transcripción (p. 242).

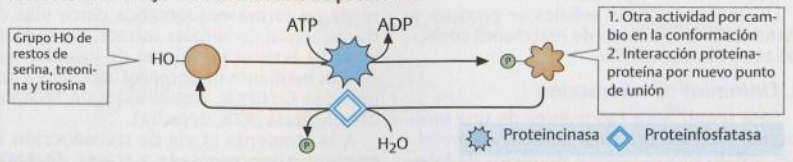
D. Proteincinasa C (PK-C)

Esta proteincinasa es dependiente del calcio (Ca^{2+}), de allí proviene el nombre *PK-C*. Permanece como una enzima inactiva en el citoplasma y se activa por acción de los segundos mensajeros **$InsP_3$** y **DAG** (p. 406). Esto se produce porque el $InsP_3$ aumenta la concentración intracelular de calcio (Ca^{2+}) mientras que el DAG oficia como punto de contacto en la membrana. La proteincinasa C (PK-C) se activa en la membrana cuando se une a *complejos de fosfolípidos-Ca^{2+}*. La cantidad de sus sustratos es considerable.

Algunas PK son proteínas integrales de membrana que pueden ser activadas desde el exterior de la célula por señales extracelulares como por ejemplo la insulina o por el factor de crecimiento epidérmico (*"receptor tirosincinasa"*). Tema abordado en la página 400.

Dado que las proteincinasas, especialmente en caso de cáncer, pueden hallarse descontroladas, éstas constituyen objetivos importantes para el tratamiento de tumores a través de fármacos.

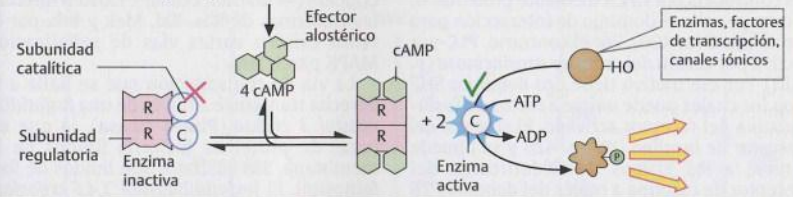
A. Fosforilación y desfosforilación de proteínas



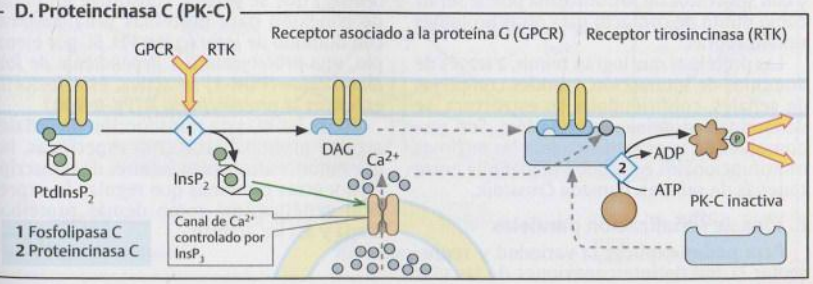
B. Clasificación de las proteincinasas (ejemplos más relevantes)

Nombre	Activación por acción de
Serina/Treonina Proteincinasa	
Proteincinasa A (PK-A)	AMPc
Proteincinasa B (PK-B)	$PtdInsP_3$ (fosfatidil inositol 3,4,5-trifosfato)
Proteincinasa C (PK-C)	DAG (diacilglicerol)
Proteincinasa A dependiente de la calmodulina/Ca^{2+} (PK-CaM)	Ca^{2+}/Calmodulina, fosforilación
Proteincinasa G (PK-G)	GMPc
Proteincinasa AMP dependiente (AMPK)	AMP
PK activada por mitógenos	Fosforilación
Tirosina proteincinasas	
Receptor de insulina	Insulina
Receptor para factor de crecimiento plaquetario	Factor de crecimiento plaquetario
Cinasa Src	Fosforilación
Cinasa de Janus	Fosforilación
Proteincinasas con doble especificidad	
MEK1	Fosforilación
Serina/Treonina Proteinfosfatasas	
Proteinfosfatasa 1 (PP-1)	Fosforilación
Treonina/Proteinfosfatasas	

C. Proteincinasa A (PK-A)



D. Proteincinasa C (PK-C)



Cascada de señales

La transducción de señales se produce a manera de una cascada de reacciones conectadas en serie (p. 398).

A. Dominios de interacción

Para reunir a los integrantes de una *interacción proteína-proteína*, numerosas proteínas señalizadoras poseen **dominios de interacción**. Con estos *elementos de conexión*, las proteínas señalizadoras pueden fijarse a determinados elementos de la estructura de otras proteínas y lípidos (**1**). De esta manera se unen, por ejemplo, *dominios de SH2* (del inglés *Src-homology 2*) y *dominios de unión a la fosfotirosina* (**PTB**) para formar restos fosforilados de tirosina de receptores activados y proteínas señalizadoras intracelulares. Por el contrario, los *dominios SH3* (*Src-homology 3*) se unen a breves secuencias peptídicas ricas en prolina. Los *dominios de la homología de Pleckstrin* (dominios **PH**) se acumulan en grupos cabecera de *fosfatidilinositol* (p. 40), que se forman en la membrana plasmática como consecuencia de una señal extracelular. Por ese motivo, las proteínas con este dominio se asocian a la membrana plasmática. Existen además otros elementos de conexión.

Cuando una proteína señalizadora se compone sólo de dominios de interacción, con los cuales logra reunir a otras proteínas señalizadoras, se denomina **proteína adaptadora**.

Para ejemplificar la estructura modular de las proteínas señalizadoras, se muestra la composición de dos fosfolipasas del tipo C (PLC) y de una proteína adaptadora (**2**). **PLC-β** es controlada por *GPCR* mediante proteínas G, posee por ello el dominio de interacción para *proteínas G* (p. 406). Por el contrario, **PLC-γ** se activa por acción del *receptor tirosincinasa* (p. 410). Por ese motivo tiene dos *dominios SH2* con los cuales puede unirse a restos de fosfotirosina del receptor activado. El *sustrato del receptor de insulina* (**IRS**, p. 428 y ss.) puede unirse a los grupos de fosfotirosina del receptor de insulina a través del *dominio PTB* y con sus restos de fosfotirosina puede servir como punto de contacto para otras proteínas señalizadoras.

Las proteínas que logran reunir, a través de dominios de interacción, grandes complejos de señales, confiriéndoles su estructura, se denominan **proteínas de armadura**. Son responsables de la especificidad de las enzimas multifuncionales e impiden la diafonía entre cadenas de señales, llamada *Crosstalk*.

B. Vías de señalización paralelas

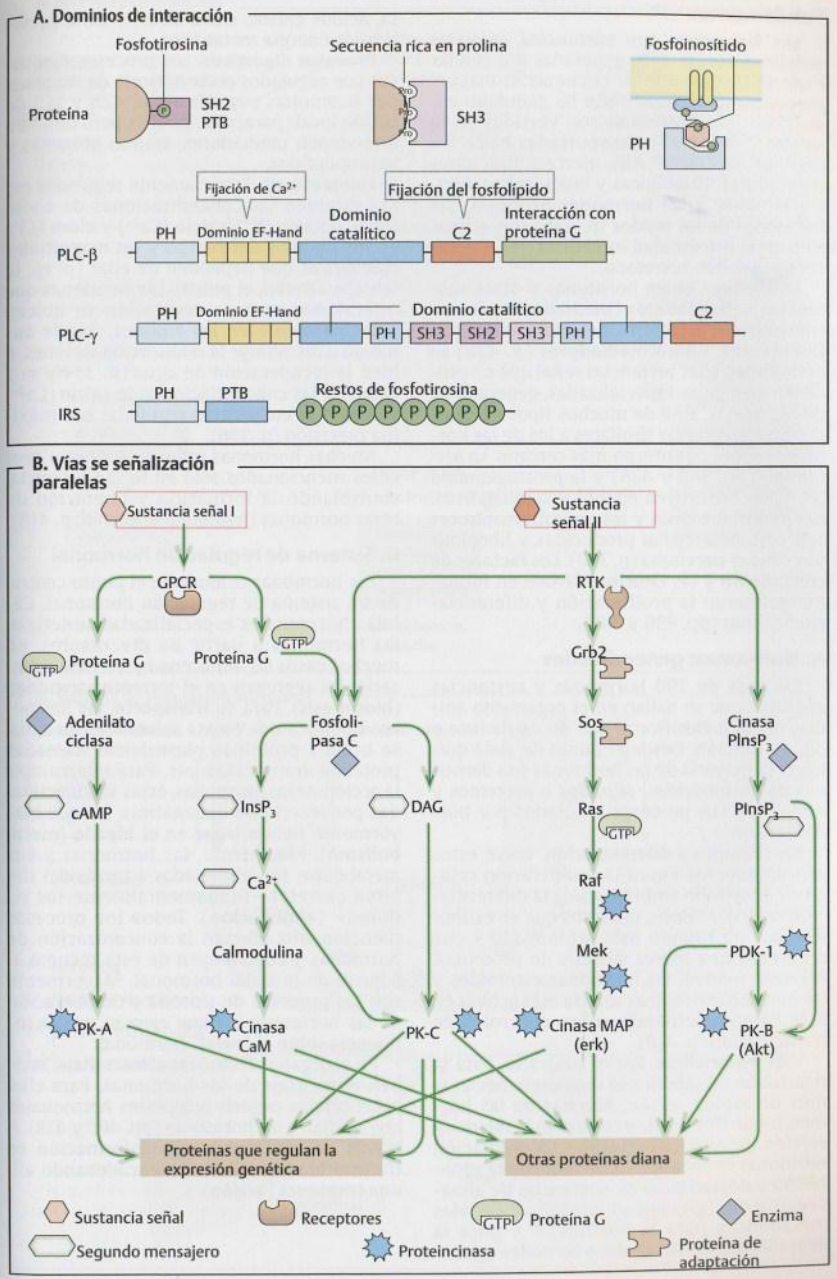
Para poder explicar la variedad y representar la red de interconexiones de las vías de transducción de señales, el gráfico presenta en forma esquemática cinco vías de transducción de señales intracelulares paralelas. Se activan por efecto de ligandos que actúan mediante un receptor asociado a una proteína G (**GPCR**, izquierda) y un receptor tirosincinasa (**RTK**, derecha).

A la izquierda la vía de transducción se encuentra representada a través de **AMPc** (p. 406); al lado se halla la vía a través de **Ca^{2+}/calmodulina**. En el centro se encuentra la vía de transducción del segundo mensajero **DAG** (p. 406).

Al lado, hacia la derecha, se puede observar la **vía MAP cinasa**. Esta importante cascada de señales comienza en la cara externa de la célula cuando se une una sustancia señal (frecuentemente se trata de un *factor de crecimiento*, también mitógenos) a un *receptor tirosincinasa* (RTK). El receptor se autofosforila para formar restos de tirosina. A través de SH2, la *proteína adaptadora* **Grb2** se fija a los restos de fosfotirosina. Con el SH3 se asocia el *factor de intercambio de nucleótidos de guanina* (GEF, p. 404) **Sos**, que activa la *pequeña proteína GTPasa* **Ras** por medio del intercambio GDP/GTP. Esta proteína incorpora y activa un módulo de proteincinasa compuesto por tres proteincinasas (PK) conectadas en serie, que generalmente se denominan como **Raf**, **Mek** y **Erk**. Erk, la tercera de las tres proteincinasas, se denomina también **cinasa MAP** (*proteincinasa activada por mitógenos*). Ésta fosforila entonces diversas proteínas, entre ellas algunas PK y, después de la transferencia al núcleo celular, fosforila también reguladores de la transcripción (→ *división celular*). Existen diferentes isoformas de Ras, Raf, Mek y Erk, por lo tanto existen varias vías de señalización MAPK paralelas.

La vía de transducción que se halla a la derecha transcurre a través de una *fosfatidilinositol 3 cinasa* (**PIns-3-cinasa**), la que en lugar de proteínas fosforila lípidos de la membrana. Sus sustratos son lípidos de fosfoinositol. El *fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato* (**$PInsP_3$**) que se genera, constituye un punto de conexión para proteínas señalizadoras con dominio de interacción PH. Si, por ejemplo, una *proteincinasa 1 dependiente de fosfoinosítidos* (**PDK-1**) se activa, ésta fosforila entonces la *proteincinasa B* (**PK-B=Akt**).

Todas las vías de transducción de señales activan proteincinasas (PK) específicas, las que entonces fosforilan factores de transcripción y otras proteínas que regulan la expresión genética, así como demás proteínas diana y así las activan.



Fundamentos

Las **hormonas** son *sustancias químicas señalizadoras* (p. 398) generadas por células especializadas, que se encuentran mayormente comprendidas entre las *glándulas endocrinas*. Las hormonas son vertidas en la *sangre* y desde allí transportadas hacia los *órganos efectores*. Allí ejercen funciones reguladoras, fisiológicas y bioquímicas. Contrariamente a las **hormonas genuinas**, las **hormonas de los tejidos** (p. 436) son activas sólo en la proximidad inmediata de las células que las han secretado.

Los límites entre hormonas y otras sustancias señalizadoras (mediadores, neurotransmisores y factores de crecimiento) son fluctuantes. Como **mediadores** (p. 436) se denominan a las sustancias señal que no proceden de células especializadas, generadoras de hormonas, sino de muchos tipos de células. Ejercen efectos similares a los de las hormonas sobre su entorno más cercano. La *histamina* (pp. 362 y 436) y la *prostaglandina* (p. 438) constituyen ejemplos significativos. Las **neurohormonas** y los **neurotransmisores** son sustancias señal producidas y liberadas por células nerviosas (p. 362). Los **factores de crecimiento** y las **citocinas** favorecen fundamentalmente la proliferación y diferenciación celular (pp. 436 y 440).

A. Hormonas: generalidades

Las más de 100 hormonas y sustancias análogas que se hallan en el organismo animal pueden clasificarse por su estructura o por su función. Desde el punto de vista químico, la mayoría de las hormonas son *derivados de aminoácidos, péptidos o proteínas* y *esteroides*. Los procesos regulados por hormonas son:

Crecimiento y diferenciación. Entre estos procedimientos figura la proliferación celular, el desarrollo embrionario y la diferenciación sexual, es decir, procesos que se extienden por un tiempo más prolongado y que requieren una nueva síntesis de proteínas. Por este motivo, las hormonas esteroides y las hormonas tiroideas son las más activas en este campo, actuando sobre controles de transcripción (p. 418).

Vías metabólicas. Por el contrario, para la regulación metabólica se requieren mecanismos de rápida acción. Muchas de las hormonas que intervienen controlan la *interconversión* de enzimas (p. 102). La regulación hormonal se encarga, sobre todo, de la generación y degradación de sustancias de almacenamiento (glucógeno, grasa), de las vías metabólicas para la biosíntesis y para la degradación de metabolitos centrales (glucosa, ácidos grasos, entre otros) y de la provisión de energía metabólica.

Procesos digestivos. Los procesos digestivos son regulados en la mayoría de los casos por hormonas peptídicas (p. 428 y ss.) de acción local (paracrina, p. 416), pero también intervienen mediadores, aminas biógenas y neuropéptidos.

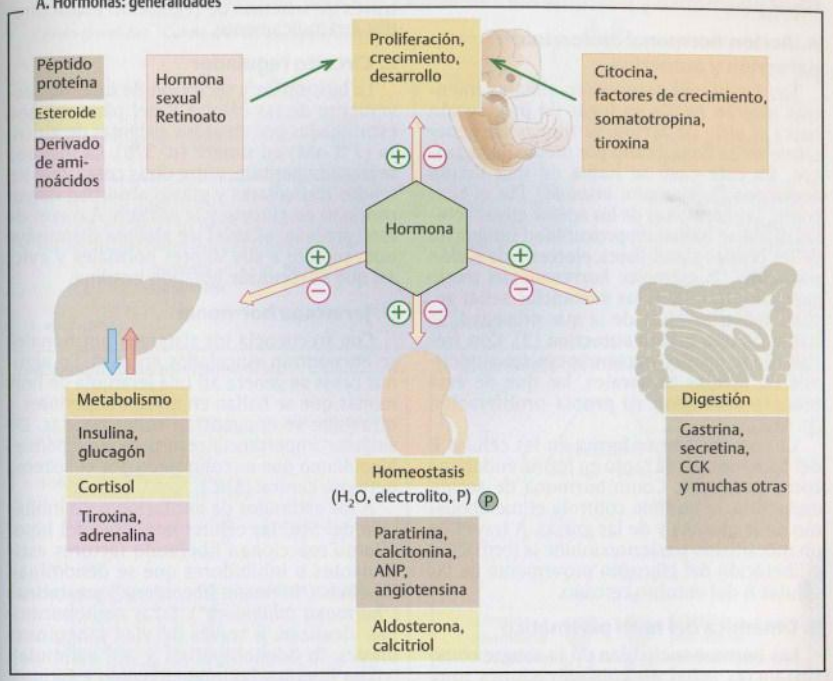
Homeostasis. Estrictamente reguladas están también las concentraciones de sodio (Na^+), potasio (K^+), calcio (Ca^{2+}) y cloro (Cl^-) en los líquidos del cuerpo y las magnitudes fisiológicas que dependen de ellas (p. ej., la tensión arterial, el pulso). Las hormonas que intervienen en esta regulación se ubican principalmente en los riñones, donde aumenta o disminuye la reabsorción de iones, o bien la recuperación de agua (p. 334 y ss.). También las concentraciones de calcio (Ca^{2+}) y fosfato se encuentran reguladas con máxima precisión (p. 386).

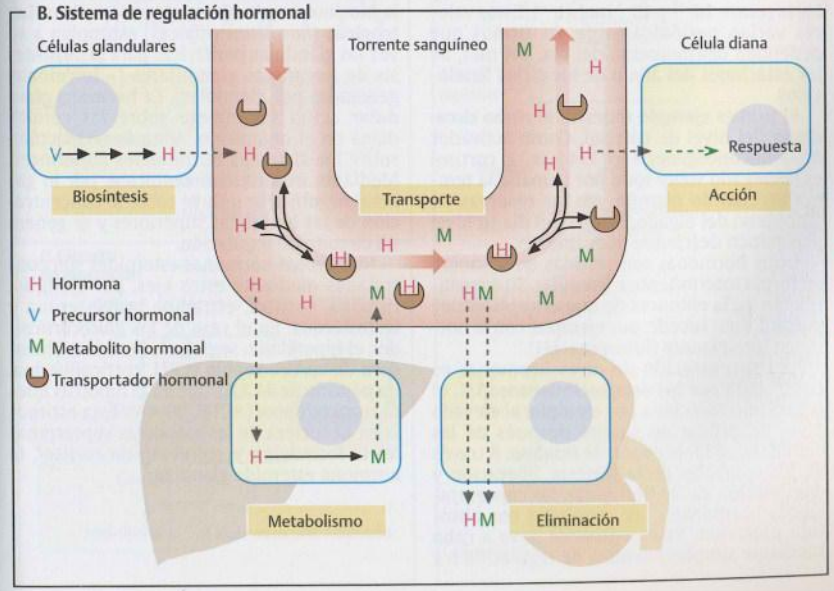
Muchas hormonas influyen sobre los procesos mencionados sólo en forma indirecta, controlando la formación y liberación de otras hormonas (*jerarquía hormonal*, p. 416).

B. Sistema de regulación hormonal

Las hormonas conforman el punto central de un sistema de regulación hormonal. Células hormonales especializadas sintetizan las hormonas a partir de precursores, en muchos casos las almacenan y, en caso necesario, las segregan en el torrente sanguíneo (**biosíntesis**). Para su **transporte**, las hormonas lipofílicas, de escasa solubilidad en agua, se unen a proteínas plasmáticas llamadas proteínas transportadoras. Para interrumpir la acción de las hormonas, éstas son inactivadas por reacciones enzimáticas, las que mayormente tienen lugar en el hígado (**metabolismo**). Finalmente, las hormonas y sus metabolitos son eliminadas a través del sistema excretor –fundamentalmente los riñones– (**eliminación**). Todos los procesos mencionados afectan la concentración de hormonas y contribuyen de esta manera al control de la señal hormonal. Mayormente son los procesos de síntesis y de liberación de las hormonas los que ejercen mayor influencia sobre el "nivel" hormonal.

En el órgano efector, las células diana reciben el mensaje de las hormonas. Para ello, estas células poseen receptores hormonales que se fijan a las hormonas (pp. 400 y 418). A través de este proceso la información es transmitida a la célula, desencadenando allí una respuesta (**acción**).





Nivel plasmático y jerarquía hormonal

A. Acción hormonal endocrina, paracrina y autocrina

Las hormonas transmiten señales mientras migran desde su lugar de producción hasta el sitio de acción. El transporte generalmente se lleva a cabo por medio de la sangre. En este caso se habla de una **acción endocrina** (**1**, ejemplo: *insulina*). Por el contrario, las *hormonas de los tejidos* cuyas células diana se hallan en proximidad inmediata de las células glandulares, ejercen una **acción paracrina** (**2**, ejemplo: *hormonas del tracto gastrointestinal*). Si las sustancias señal actúan sobre la célula de la que proceden, se habla de una **acción autocrina** (**3**). Con frecuencia se pueden encontrar efectos autocrinos en células tumorales, las que de esta manera estimulan su propia proliferación (p. 452).

La *insulina* que se forma en las células B del páncreas, actúa tanto en forma endocrina como paracrina. Como hormona de acción endocrina, la *insulina* controla el metabolismo de la glucosa y de las grasas. A través de un mecanismo paracrino inhibe la formación y liberación del *glucagón* proveniente de las células A del entorno cercano.

B. Dinámica del nivel plasmático

Las hormonas circulan en la sangre como sustancias señal en concentraciones muy bajas (entre 10^{-12} y 10^{-7} mol · L^{-1}). Estos valores varían periódicamente en ritmos que dependen del momento del día, del mes, de las estaciones del año o de los ciclos fisiológicos.

El primer ejemplo muestra el **ritmo circadiano** del nivel de cortisol. Como activador de la gluconeogénesis (p. 134 y ss.) el cortisol es segregado sobre todo por la mañana temprano, cuando disminuyen las reservas de glucógeno del hígado. Durante el día su nivel plasmático desciende nuevamente.

Otras hormonas son vertidas en la sangre en forma intermitente e irregular. Su concentración varía entonces de **manera episódica** y **pulsátil**. Esto sucede, por ejemplo, con la hormona luteinizante (lutropina, LH).

La concentración de otras hormonas es **controlada por los acontecimientos**. Así, el organismo reacciona por ejemplo, al elevado nivel de azúcar en sangre después de las comidas con la secreción de *insulina*. A través de los controles de la síntesis, liberación y degradación de las hormonas, las concentraciones hormonales son reguladas con absoluta precisión. Este control se lleva a cabo mediante simples circuitos de regulación o a través de sistemas de regulación estructurados jerárquicamente.

C. Circuito regulador

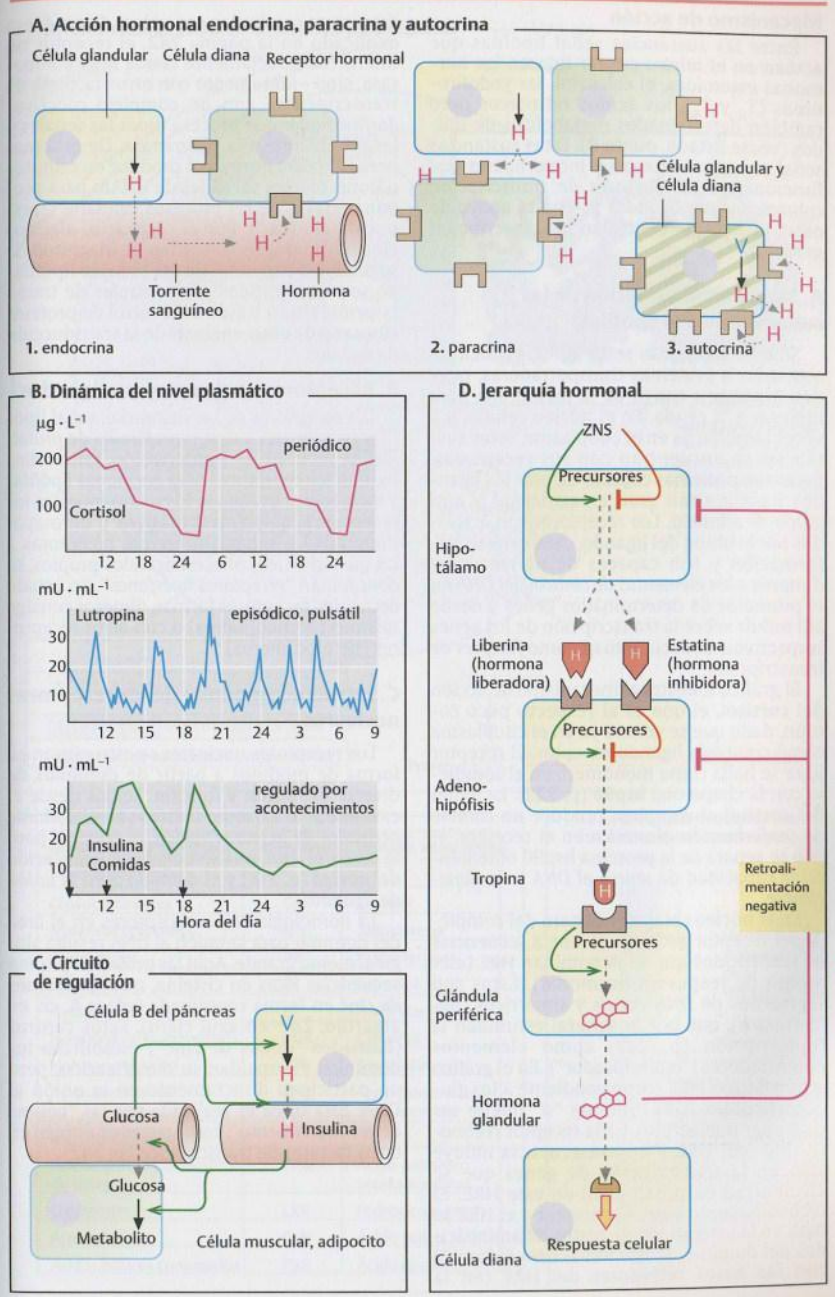
La biosíntesis y secreción de *insulina* proveniente de las células B del páncreas son estimuladas por elevados sistemas de glucosa (> 5 nM) en sangre (p. 376). La insulina segregada permite, entre otras cosas, que los tejidos musculares y grasos absorban mayor cantidad de glucosa y la utilicen. A través de este proceso, el nivel de glucosa disminuye nuevamente a sus valores normales y evita así que se continúe librando insulina.

D. Jerarquía hormonal

Con frecuencia los sistemas hormonales se encuentran vinculados entre sí. En algunos casos se genera así una jerarquía de hormonas que se hallan en niveles superiores y otras que se encuentran subordinadas. De singular importancia resulta el *eje hipófisis-hipotálamo* que es controlado por el sistema nervioso central (SNC).

A los estímulos de excitación o de inhibición del SNC las células nerviosas del hipotálamo reaccionan liberando factores estimulantes o inhibidores que se denominan **liberinas** (*"hormona liberadora"*) y **estatinas** (*"hormona inhibidora"*). Estas neurohormonas alcanzan, a través de vías sanguíneas breves, la adenohipófisis y allí estimulan (como liberinas) o inhiben (como estatinas) la biosíntesis y la liberación de tropinas. Las **tropinas** (*hormonas trópicas*) estimulan a su vez las glándulas periféricas para la biosíntesis de hormonas glandulares (= hormonas generadas por glándulas). La **hormona glandular** actúa finalmente sobre las células diana en el organismo. Además retroactúan sobre los sistemas hormonales superiores. Mediante esta *retroalimentación*, por lo general *negativa*, se influye sobre la concentración de las hormonas superiores y se genera un circuito de regulación.

Numerosas hormonas esteroides son controladas mediante estos ejes, por ejemplo, tiroxina, cortisol, estradiol, progesterona y testosterona. En el caso de los *glucocorticoides*, el hipotálamo segrega la *hormona liberadora de corticotropina* (CRH, corticoliberina, un péptido de 41 AA), que en la hipófisis libera *corticotropina* (ACTH, 39 AA). Ésta estimula en la corteza de las glándulas suprarrenales la formación y secreción de *cortisol*, la hormona esteroide glandular.



Mecanismo de acción

Entre las sustancias señal lipófilas que actúan en el *núcleo celular* figuran las hormonas esteroides, el calcitriol, las yodotironinas (T_3 y T_4), los ácidos retinoicos pero también determinados metabolitos de lípidos (véase listado, punto **B**). Estas sustancias señal se unen a *receptores intracelulares* que funcionan como *factores de transcripción controlados por ligandos* y –con el apoyo de otras proteínas– controlan la transcripción genética.

A. Mecanismo de acción de las sustancias señal lipófilas

Sólo las sustancias señal libres, es decir no asociadas a proteínas transportadoras, pueden ingresar a través de la membrana para ingresar a la célula. En el núcleo celular, y a veces también ya en el citoplasma, estas sustancias se encuentran con sus **receptores**. Éstos son proteínas capaces de unir los ligandos lipófilos con gran *especificidad* y *alto grado de afinidad*. Los receptores son activados por la unión del ligando, cambian su conformación y son capaces de unirse como dímeros a los *elementos de control del DNA* en el promotor de determinados genes y desde allí influir sobre la transcripción de los genes respectivos, es decir actúan como *factores de transcripción*.

El gráfico muestra el mecanismo de acción del **cortisol**, el que es al respecto poco común, dado que se genera ya en el citoplasma como complejo ligando-receptor. El receptor libre se halla como monómero en el complejo con la chaperona **hsp90** (p. 222). La unión del cortisol al complejo produce un *cambio de conformación alostérico* en el receptor, el que se separa de la proteína hsp90 obteniendo la capacidad de *unirse al DNA* y de *dimerizarse*.

En el núcleo celular el dímero del complejo del receptor activado se une a secuencias de nucleótidos que se denominan **HRE** (elemento de respuesta hormonal). Éstos son segmentos de DNA cortos y simétricos (*palíndromos*), que por lo general estimulan la transcripción (p. 242) como elementos potenciadores (*"intensificador"*). En el gráfico se muestra el HRE correspondiente a los glucocorticoides (GRE) (donde "n" puede ser cualquier nucleótido). Cada receptor reconoce sólo "su" HRE y en consecuencia influye sólo en la transcripción de genes que se encuentran en proximidad de este HRE. El reconocimiento entre el receptor y el HRE se basa en la interacción de restos de aminoácidos del dominio de fijación al DNA (véase **C**) con las bases relevantes del HRE (en la estructura resaltados con color). Como fuera explicado en la página 242, el receptor no interactúa directamente con la RNA polimerasa, sino –juntamente con otros factores de transcripción– con un *complejo coactivador/mediador* que procesa todas las señales y las retransmite a la polimerasa. De esta manera la acción hormonal produce en minutos u horas niveles variables de RNAm para proteínas claves de los procesos celulares ("respuesta celular"). Por el contrario, algunos efectos rápidos (en un orden de magnitud de segundos a minutos) de las señales lipófilas no son transmitidos por controles de transcripción, sino a través del control de proteincinasas y de otras enzimas de la transducción de señales.

B. Receptores nucleares y sus ligandos

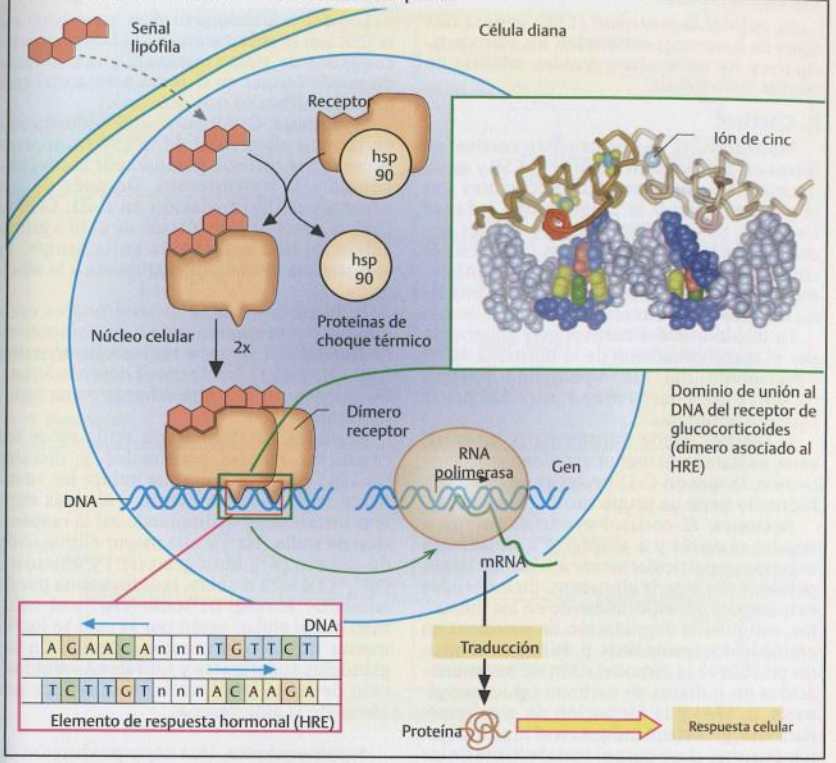
Los receptores de las sustancias señal lipófilas pertenecen a una *superfamilia de proteínas* de factores de transcripción. Entre ellos figuran los receptores para *hormonas lipófilas* y *metabolitos de lípidos*. El cuadro muestra los receptores más representativos y de mayor importancia. Algunas proteínas receptoras a las que no se les conocen ligandos propios, se denominan "*receptores huérfanos*". En estado activo, los receptores forman dímeros consigo mismos (homodímeros) o con otros receptores (heterodímeros).

C. Estructura modular de los receptores nucleares

Los receptores nucleares se estructuran en forma de módulos a partir de **dominios** de diversa extensión y función. Leídos desde el extremo *N* al extremo *C* éstos son el *dominio activador de la transcripción*, el *dominio para la unión al DNA*, una *secuencia de localización del núcleo* (p. 218) y el *dominio para la unión de ligandos*.

La homología de los receptores en el área del dominio para la unión al DNA resulta singularmente grande. Aquí las proteínas poseen secuencias ricas en cisteína, que unen **iones de cinc** en forma coordinada (véase **A**, cis en amarillo, Zn^{2+} en azul claro). Estos centros (llamados "dedos de cinc") estabilizan los dominios y respaldan su dimerización, pero no participan directamente en la unión al DNA. Esta tarea es realizada por las "hélices de reconocimiento", como sucede también en otros factores de transcripción (p. 242).

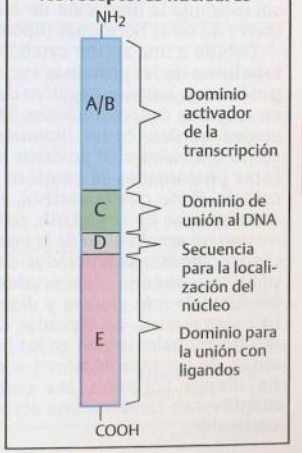
A. Mecanismo de acción de las sustancias señal lipófilas



B. Receptores nucleares y sus ligandos

Receptores nucleares para	Abreviatura	Ligandos importantes
Hormonas lipófilas		
Glucocorticoides	GR	Cortisol
Mineralocorticoides	MR	Aldosterona
Andrógenos	AR	Testosterona
Estrógenos	ER	Estradiol
Gestágenos	PR	Progesterona
Hormona de la vitamina D	VDR	Calcitriol
Hormona tiroidea	T3R	Triyodotironina
Ácidos retinoicos	RAR RXR	Todo-*trans*-retinoico 9-*cis*-retinoico
Metabolitos de lípidos		
Ácidos grasos y derivados de éstos	PPAR	Ácido palmítico prostaglandinas
Oxisteroles	LXR	Hidroxicolesterol
Ácidos biliares	FXR	Ácido cólico
Ácidos biliares conjugados	PXR	Ácido glicocólico

C. Estructura modular de los receptores nucleares



Corticosteroides

La *corteza suprarrenal* (CSR) genera dos tipos de hormonas esteroides, los *glucocorticoides* y los *mineralocorticoides*, además de ciertos andrógenos.

A. Cortisol

Biosíntesis. El glucocorticoide **cortisol** se forma en la *zona fasciculada* de la CSR y es un derivado del colesterol. Los precursores son la *pregnenolona* y la *progesterona* (véanse fórmulas, p. 424). Como sucede con las demás hormonas esteroides, tras la síntesis el cortisol es vertido por exocitosis inmediatamente en la sangre, donde se fija a la proteína de transporte *transcortina* (CBG).

La biosíntesis del cortisol está gobernada por el ritmo circadiano de la hormona **ACTH** proveniente del *eje hipotálamo-hipófisis* (p. 416) y presenta su mayor actividad por la mañana temprano.

El cortisol puede transformarse en **cortisona**, sustancia de menor actividad glucocorticoide, la que en C-11 en lugar de un grupo hidroxilo tiene un grupo oxo.

Acciones. El cortisol ayuda al cuerpo a regular el estrés y a adaptarse a situaciones extremas y particularmente a soportar largos períodos sin ingerir alimentos. En los tejidos extrahepáticos, especialmente en los músculos, estimula la degradación de proteínas en aminoácidos (**proteólisis**, p. 162) y en el hígado promueve la remodelación de los aminoácidos en hidratos de carbono (**gluconeogénesis**, p. 134) y la formación de glucógeno. Para ello, el cortisol induce en el hígado algunas enzimas clave para el metabolismo de los aminoácidos y de los hidratos de carbono (pp. 138 y 372). En el tejido adiposo, el cortisol estimula la liberación de ácidos grasos a través de otras hormonas (**lipólisis**, p. 330).

Debido a una acción catabólica en el **metabolismo de las proteínas** extrahepático, se produce un balance negativo de nitrógeno y, en mayores concentraciones, los glucocorticoides actúan como *inmunosupresores* y como *inhibidores de procesos inflamatorios*. Estas propiedades se emplean en la farmacología. Dado que el cortisol, en relación al metabolismo de la glucosa, constituye en sí mismo un *antagonista de la insulina*, los glucocorticoides suministrados con fines terapéuticos pueden desencadenar también *intolerancia a la glucosa* y *diabetes mellitus*. La permanencia de elevadas concentraciones hormonales inhibe en los huesos la actividad de los osteoblastos (→ *osteoporosis*). En menor volumen, los corticosteroides manifiestan también una acción mineralocorticoide.

B. Aldosterona

Los dos *mineralocorticoides* generados en la CSR son la **aldosterona** y la **11-desoxicorticosterona** de efecto menor. El grupo aldehído puede formar en C-18 un hemiacetal con el grupo hidroxilo más próximo.

Biosíntesis. La formación de aldosterona en la *zona glomerular* de la CSR transcurre como la del cortisol, pasando por la pregnenolona y la progesterona. Después de los procesos de hidroxilación en C-21, C-18 y C-11, se produce la oxidación de C-18 a grupo aldehído. Una vez vertida en la sangre, la aldosterona se une principalmente a la albúmina.

La biosíntesis de la aldosterona es estimulada por la **angiotensina II**, un componente central del *sistema renina-angiotensina* (pp. 338 y 432). Los factores desencadenantes pueden ser una hipovolemia o una hiponatremia.

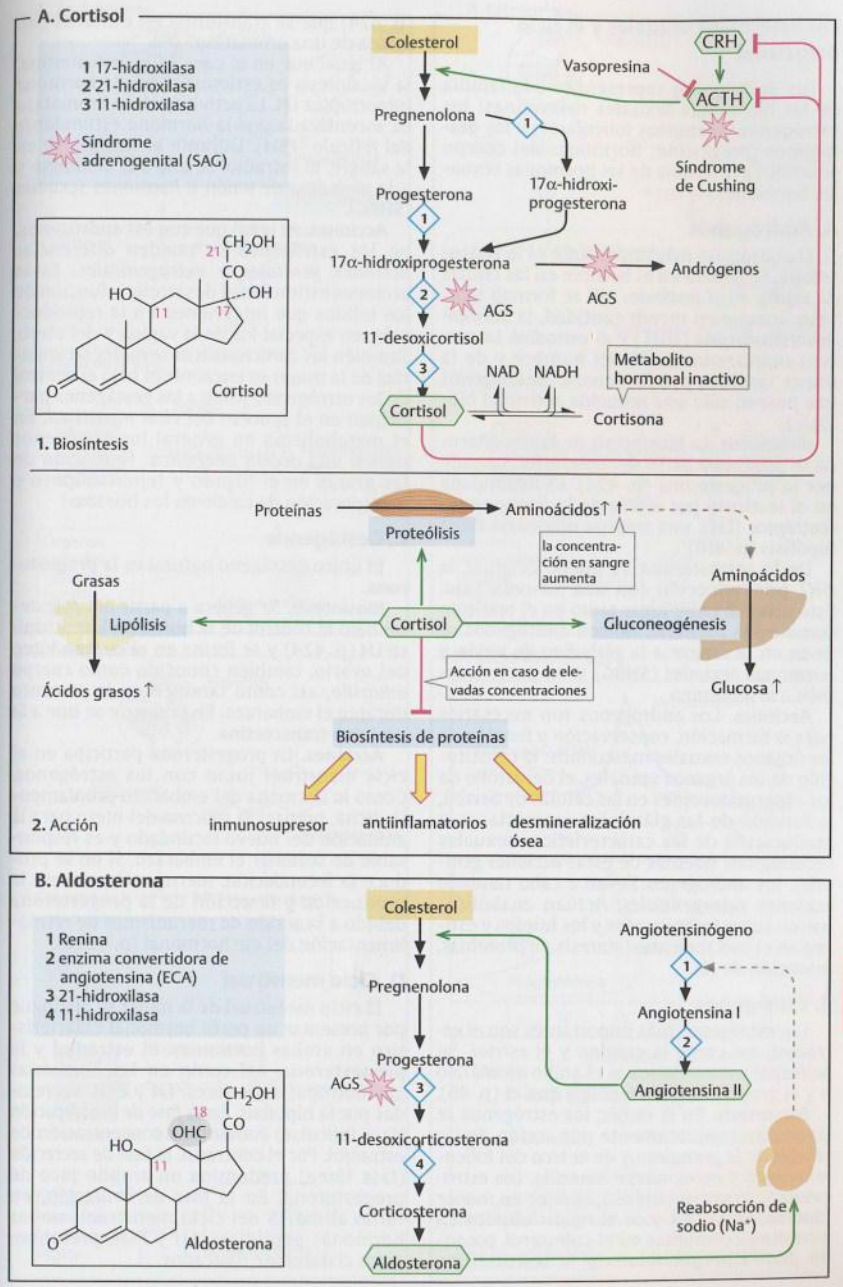
Acciones. La aldosterona actúa sobre los *conductos renales* proximales y distales (p. 336). Allí la aldosterona induce los *canales de sodio*, la *Na^+/K^+-ATPasa* y algunas *enzimas metabólicas*, estimulando así la **reabsorción de sodio** (Na^+) y una mayor eliminación de potasio (K^+), hidrógeno (H^+) y amoníaco (NH_4^+). De esta manera, la aldosterona puede aumentar el nivel de sodio (Na^+) y el volumen extracelular, razón por la cual se incrementa también la tensión arterial. En las glándulas sudoríparas y salivales, la eliminación de sodio (Na^+) también se reduce por efecto de la aldosterona.

Patobioquímica. Una superproducción de cortisol es causa del **síndrome de Cushing**, que generalmente remite a microadenomas en la hipófisis, los que producen mayor cantidad de ACTH.

En el **síndrome de Conn** aumenta la formación de aldosterona. La causa puede ser un adenoma benigno de la CSR.

Por el contrario, el **síndrome de Addison** se caracteriza por una menor producción de cortisol. La causa es, en la mayoría de los casos, la destrucción de células de la CSR provocada por una *enfermedad autoinmune*.

En el caso del **síndrome adrenogenital** (SAG) existe un defecto en la biosíntesis del cortisol. Generalmente subyace un defecto genético de la *21-hidroxilasa*. La carencia de cortisol produce entonces un exceso en la síntesis de ACTH, de manera que la CSR comienza a generar grandes cantidades de precursores de cortisol que se transforman en andrógenos.



Los esteroides sexuales y el ciclo menstrual

Los **andrógenos** representan a la familia de las hormonas sexuales masculinas; los **estrógenos** (hormonas foliculares) y los **gestágenos** (*progestina*; hormonas del cuerpo amarillo) a la familia de las hormonas sexuales femeninas.

A. Andrógenos

El andrógeno más importante es la **testosterona**. Se genera en el hombre en las *células de Leydig en el testículo*. Allí se forman también, aunque en menor cantidad, la **5α-dihidrotestosterona** (DHT) y el *estradiol*. La *corteza suprarrenal* (CSR) del hombre y de la mujer también puede generar andrógenos que poseen sólo una reducida actividad biológica.

Biosíntesis. La biosíntesis de la testosterona se produce a partir del colesterol pasando por la progesterona (p. 424). Es estimulada en el testículo por efecto de la *hormona luteotrópica* (LH), una tropina originaria de la hipófisis (p. 416).

De la testosterona se puede originar la *DHT* por reducción con una *5α-reductasa*. Este proceso tiene lugar tanto en el testículo como en la periferia. Ambos andrógenos se unen en la sangre a la *globulina de unión a hormonas sexuales* (**SHBG**) y en parte también a la albúmina.

Acciones. Los andrógenos son necesarios para la formación, conservación y función de los órganos sexuales masculinos: la constitución de los órganos sexuales, el desarrollo de los espermatozoides en las células de Sertoli, la función de las glándulas accesorias y la maduración de las características sexuales secundarias. Además de estas *acciones genitales*, los andrógenos llevan a cabo también *acciones extragenitales*. Actúan anabólicamente sobre los músculos y los huesos y estimulan el metabolismo (síntesis de proteínas, retención de *N*).

B. Estrógenos

Los estrógenos más importantes son el **estradiol**, así como la *estrona* y el *estriol*. Su principal característica es el anillo aromático A y el grupo hidroxilo fenólico en C-3 (p. 46).

Biosíntesis. En la mujer, los estrógenos se sintetizan conjuntamente por acción de las *células de la granulosa* y *de la teca* del folículo ovárico y en el *cuerpo amarillo*. Los estrógenos se generan también, aunque en menor medida, en la CSR y en el tejido adiposo. La biosíntesis comienza en el colesterol, pasando por la pregnenolona y la testosterona (p. 424) que se transforma en estradiol con ayuda de una *aromatasa*.

Al igual que en el caso de la testosterona, la biosíntesis es estimulada por la hormona luteotrópica **LH**. La actividad de la aromatasa es incentivada por la *hormona estimulante del folículo* (**FSH**). Durante el transporte en la sangre, el estradiol se une a la *albúmina* y a la *globulina de unión a hormonas sexuales* (**SHBG**).

Acciones. Al igual que con los andrógenos, en los estrógenos se pueden diferenciar *acciones genitales* y *extragenitales*. Estas acciones estimulan el desarrollo y función de los tejidos que intervienen en la reproducción, en especial los de la vagina y del útero. También las *características sexuales secundarias* de la mujer se encuentran bajo el control de los estrógenos. Junto a los gestágenos participan en el proceso del *ciclo menstrual*. En el metabolismo en general los estrógenos tienen una *acción anabólica*: formación de las grasas en el hígado y tejido adiposo e incorporación de calcio en los huesos.

C. Gestágenos

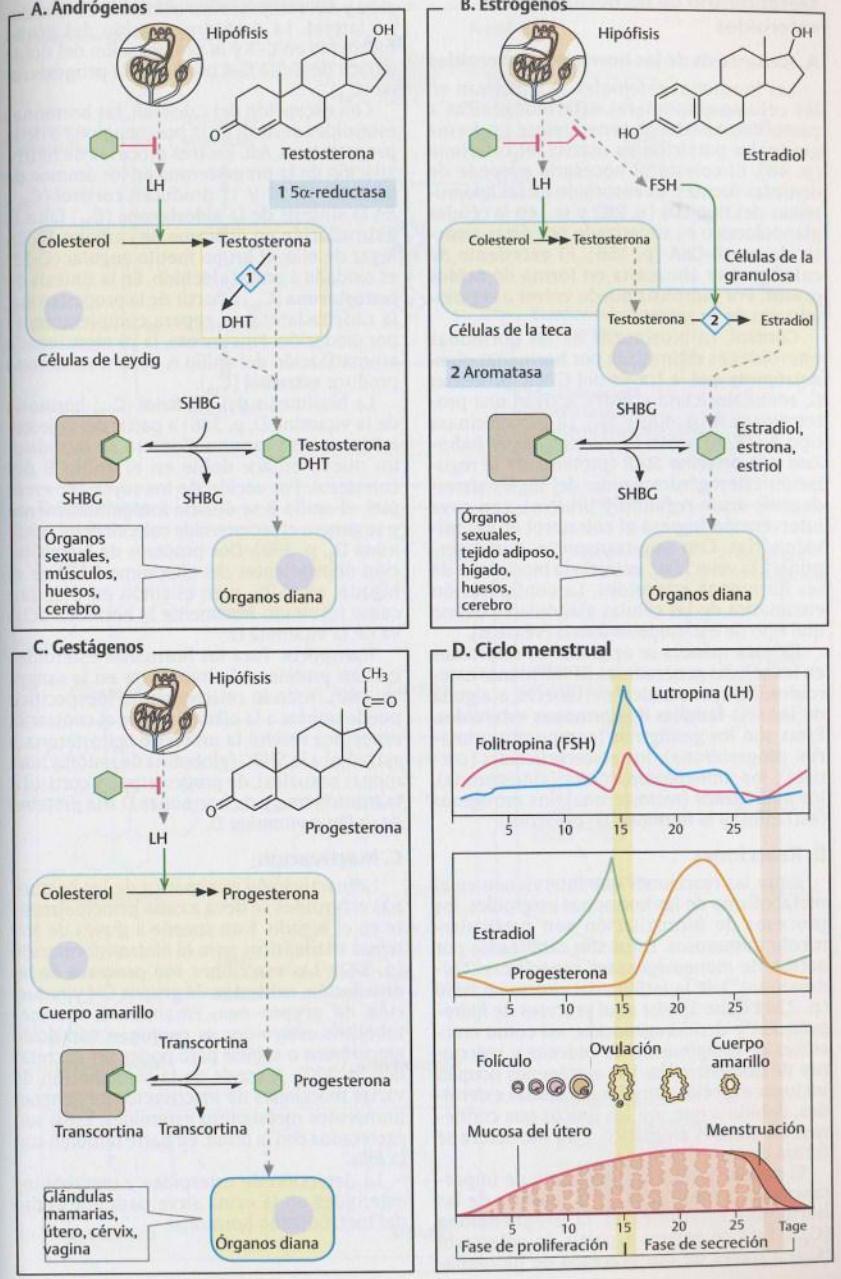
El único gestágeno natural es la **progesterona**.

Biosíntesis. Se genera a partir del colesterol bajo el control de la **hormona luteotrópica LH** (p. 424) y se forma en el cuerpo lúteo del ovario, también conocido como *cuerpo amarillo*, así como también en la *placenta* durante el embarazo. En la sangre se une a la proteína **transcortina**.

Acciones. La progesterona participa en el *ciclo menstrual* junto con los estrógenos. Como *la* hormona del embarazo propiamente dicha, prepara la mucosa del útero para la anidación del huevo fecundado y es responsable de sostener el embarazo. Si no se produce la fecundación, merma nuevamente la producción y la acción de la progesterona debido a la acción de mecanismos de retroalimentación del eje hormonal (p. 416).

D. Ciclo menstrual

El ciclo menstrual de la mujer se distingue por presentar un perfil hormonal característico en ambas hormonas, el **estradiol** y la **progesterona**, así como en las hormonas glandotropas superiores, **LH** y **FSH**, secretadas por la hipófisis. En la *fase de proliferación* (fase folicular) aumenta la concentración de estradiol. Por el contrario, la *fase de secreción* (fase lútea) predomina un amplio pico de progesterona. En la *fase de ovulación*, en torno al día 15 del ciclo menstrual, ambas hormonas peptídicas, LH y FSH, presentan picos claramente marcados.



Metabolismo de las hormonas esteroides

A. Biosíntesis de las hormonas esteroides

Las hormonas esteroides se sintetizan en las células glandulares esteroidogénicas a partir del **colesterol**, generándose en forma gradual a partir de su matriz, el *colestano* (p. 46). El colesterol necesario procede de distintas fuentes. Es absorbido de las *lipoproteínas* del tipo **LDL** (p. 282 y ss.) en la células glandulares o es sintetizado por éstas a partir de **acetil-CoA** (p. 156). El excedente de colesterol se almacena en forma de **ácidos grasos**. Por hidrólisis puede volver a ser movilizado de su reserva.

Control. La biosíntesis de las hormonas esteroides es estimulada por **hormonas glandotrópicas** que, a través del GPCR, proteínas G, adenilatociclasa y AMPc activan una proteincinasa A (p. 400 y ss.). La proteincinasa tipo A (PK-A) activa la *colesterol éster hidrolasa* y la *proteína StAR* (proteína de la regulación esterogénica aguda, del inglés *steroidogenic acute regulatory protein*), con cuya intervención ingresa el colesterol en las mitocondrias. Con este transporte, que determinará la velocidad, se inicia la biosíntesis de las hormonas esteroides. La configuración enzimática de las células glandulares define qué tipo de esteroide se forma (véase **B**).

De esta manera se originan los esteroides en las células generadoras de hormonas esteroides, las que pueden pertenecer a alguna de las seis **familias de hormonas esteroides**. Éstas son los *gestágenos* (compuesto primario: progesterona); los *glucocorticoides* (cortisol), los *mineralocorticoides* (aldosterona), los *andrógenos* (testosterona), los *estrógenos* (estradiol) y la *hormona D* (calcitriol).

B. Reacciones

Entre las reacciones que intervienen en el metabolismo de las hormonas esteroides, los procesos de hidroxilación son particularmente numerosos. Éstos son catalizados por acción de *monooxigenasas* específicas ("hidroxilasas") de la familia del *citocromo P450* (p. 324). Cabe añadir aquí *procesos de hidrogenación* y *deshidrogenación*, así como *reacciones de rompimiento de cadenas* y *reacciones de isomerización*. Los estrógenos ocupan un lugar especial entre las hormonas esteroides, debido a que son los únicos que contienen un anillo A aromático. Esta estructura se forma de una "*aromatasa*".

El primer producto intermedio de importancia en la biosíntesis de la mayoría de las hormonas esteroides es la **pregnenolona** (C_{21}). Ésta se genera a partir de colesterol (C_{27}) a través de dos procesos de hidroxilación y del rompimiento oxidativo de la cadena lateral. La deshidrogenación del grupo hidróxido en C-3 y la prolongación del doble enlace de C-5 a C-4 producen la **progesterona** (C_{21}).

Con excepción del calcitriol, las hormonas esteroides derivan de la pregnenolona o de la progesterona. Así, los tres procesos de hidroxilación de la progesterona en los átomos de carbono 17, 21 y 11 producen **cortisol** (C_{21}). En la síntesis de la **aldosterona** (C_{21}) falta la hidroxilación en el átomo de carbono 17. En lugar de ello, el grupo metilo angular (C-18) es oxidado a grupo aldehído. En la síntesis de **testosterona** (C_{19}) a partir de la progesterona, la cadena lateral se separa completamente por oxidación. Finalmente, la ya mencionada aromatización del anillo A de la testosterona produce **estradiol** (C_{18}).

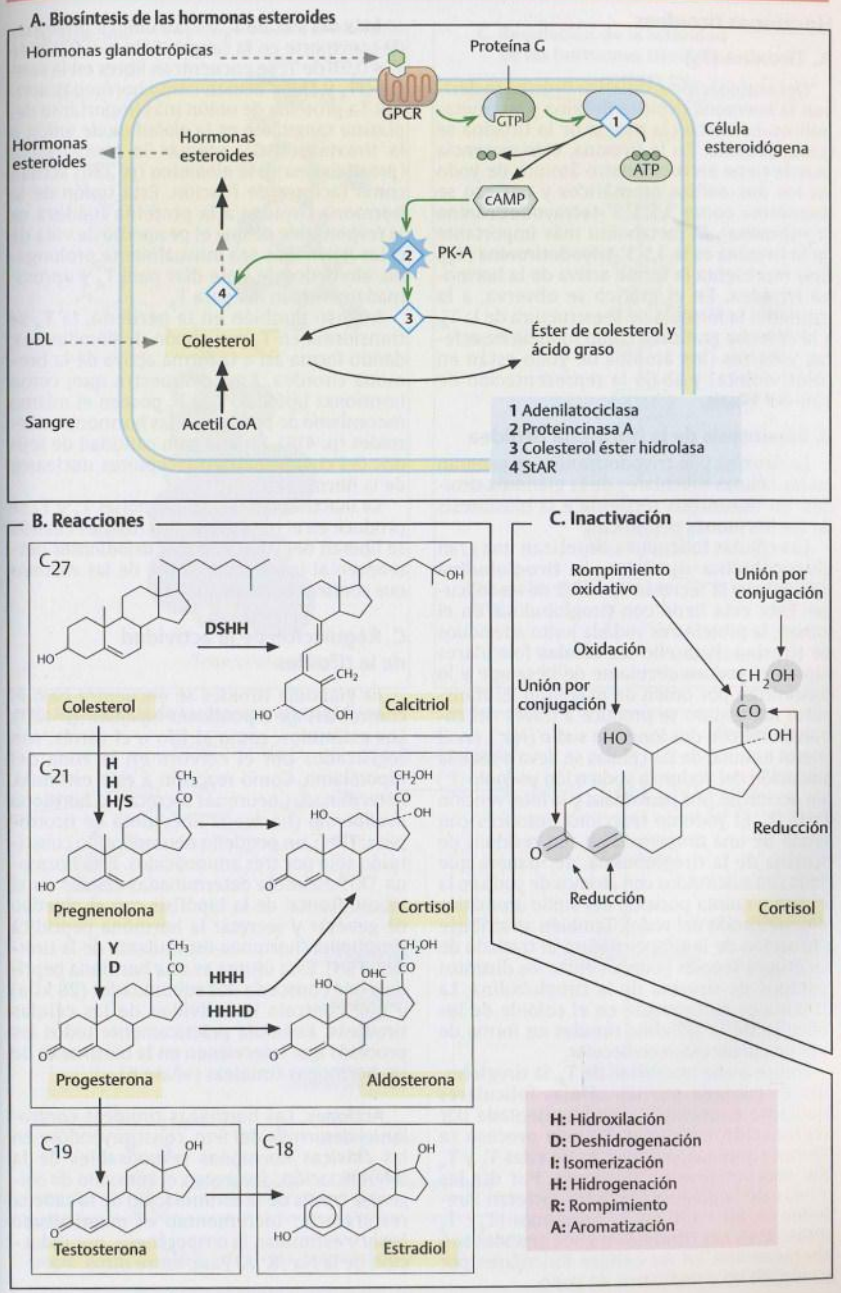
La biosíntesis del **calcitriol** (C_{27}; hormona de la vitamina D, p. 386) a partir del colesterol toma otro camino. Primero se introduce un nuevo enlace doble en el anillo B del colesterol. Por acción de los rayos UV en la piel, el anillo B se disocia fotoquímicamente y se genera el *secosteroide colecalciferol* (vitamina D_3, p. 392). Dos procesos de hidroxilación dependientes del citocromo P450 en el hígado, en C-25, y en el riñón en C-1, dan como resultado finalmente la hormona activa de la vitamina D.

Transporte. Para las hormonas esteroides existen proteínas de transporte en la sangre (p. 280). Todo lo relativamente inespecífico puede unirlas a la *albúmina*. Por el contrario, específica resulta la unión de testosterona y estradiol a la *SHBG* (globulina de unión a hormonas sexuales), de progesterona y cortisol a la *transcortina* y de hormonas D a la *proteína de unión a vitamina D*.

C. Inactivación

La inactivación enzimática de las hormonas esteroides se lleva a cabo principalmente en el hígado. Esto sucede a través de *sistemas enzimáticos para la biotransformación* (p. 322). Las reacciones son **procesos de hidroxilación, oxidación** de grupos OH y **reducción** de grupos oxo. Finalmente, los metabolitos esteroides **se conjugan** con *ácido glucurónico* o *sulfato* para poder ser excretados (p. 322). A través de la combinación de varias reacciones de inactivación se generan numerosos metabolitos esteroides. Éstos son excretados con la *orina*, en parte también con la *bilis*.

La detección de esteroides y metabolitos esteroides en la orina sirve para el estudio del metabolismo hormonal.



Hormonas tiroideas

A. Tiroxina (T_4)

Del aminoácido aromático *tirosina* se derivan la hormona tiroidea tiroxina y sus metabolitos. La sustancia matriz de la tiroxina se llama *tironina*. En la tiroxina, esta sustancia matriz tiene en total cuatro átomos de yodo en los dos anillos aromáticos y por eso se denomina como 3,5,3',5'-**tetrayodotironina** (**T_4=tiroxina**). El metabolito más importante de la tiroxina es la 3,5,3'-**triyodotironina** (**T_3**). Ésta representa la forma activa de la hormona tiroidea. En el gráfico se observa, a la izquierda la fórmula de la estructura de la T_4, a la derecha graficada como modelo de esferas y barras (los átomos de yodo están en color violeta) y abajo la representación de Van der Waals.

B. Biosíntesis de la hormona tiroidea

La tiroxina y la triyodotironina se generan en las células foliculares de la glándula tiroides. Su biosíntesis recuerda a la biosíntesis de las hormonas peptídicas.

Las células foliculares sintetizan una gran glucoproteína dimérica, la **tiroglobulina** (660 kDa) y la secretan en la luz de los folículos. Éste está lleno con tiroglobulina. En el lumen, la proteína es yodada junto a residuos de tirosina. Para ello las células foliculares captan el **yoduro** circulante de la sangre y lo concentran por orden de magnitud. El transporte del yoduro se produce a través del cotransporte con dos iones de sodio (Na^+). En el lateral luminal de las células se lleva a cabo la oxidación del yoduro a yodo o ión **yodonio** (I^+) por acción de una *peroxidasa* y la intervención de H_2O_2. El yodonio reacciona entonces con ayuda de una *tiroperoxidasa* con residuos de tirosina de la tiroglobulina, de manera que éstos son sustituidos con átomos de yodo en la tercera y quinta posición del anillo aromático (*organificación del yodo*). También se atribuye a la acción de la tiroperoxidasa el traslado de los grupos fenoles yodados entre los distintos residuos de tirosina de la tiroglobulina. La tiroxina es almacenada en el coloide de los folículos de la glándula tiroides en forma de este *precursor* macromolecular.

Frente a una necesidad de T_4, la tiroglobulina es captada por las células foliculares mediante endocitosis y es fragmentada por degradación lisosomal. En este proceso se liberan tironinas yodadas, entre ellas T_3 y T_4 que son vertidas en la sangre. Por día las células de la glándula tiroides secretan alrededor de 80 - 100 µg de hormonas (T_4 : T_3 aprox. 2:1). Las tironinas menos yodadas son liberadas aun en las células foliculares por acción de las *deiodinasas* de yodo.

Más del 99% de T_4 y T_3 se unen a proteínas de transporte en la sangre. Sólo el 0,025% de T_4 y 0,5% de T_3 se encuentran libres en la sangre (**fT_4** y **fT_3**) y actúan como hormonas activas. La proteína de unión más importante del plasma sanguíneo es la *globulina de unión a la tiroxina* (**TBG**), además la *transtiretina* (prealbúmina) y la *albúmina* (p. 280) actúan como factores de fijación. Esta unión de la hormona tiroidea a la proteína fijadora es la responsable de que el promedio de vida de estas hormonas sea inusualmente prolongado, alrededor de siete días para T_4 y aproximadamente un día para T_3.

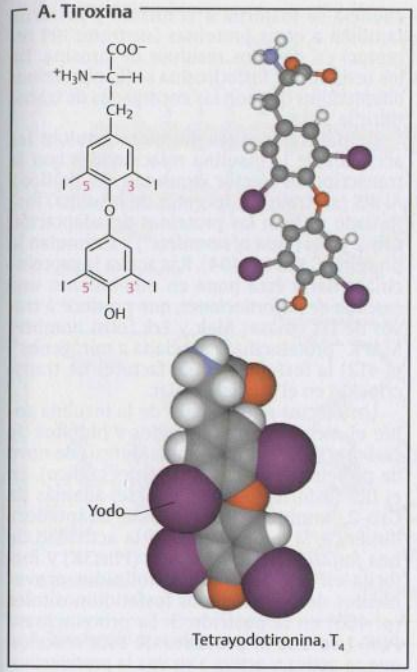
Incluso también en la periferia, la T_4 se transforma en T_3 por acción de deiodinasas, dando forma así a la forma activa de la hormona tiroidea. Esto demuestra que, como hormonas lipófilas, T_4 y T_3 poseen el mismo mecanismo de acción que las hormonas esteroides (p. 418). En una gran cantidad de tejidos del cuerpo existen receptores nucleares de la hormona T_3.

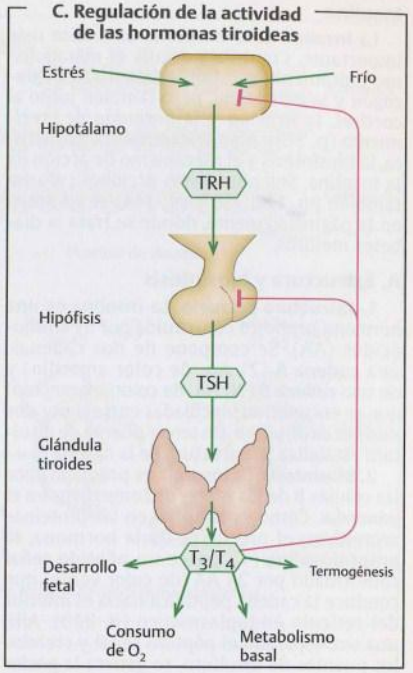
La inactivación de las hormonas T_4 y T_3 se produce en el hígado y en los riñones cuando se liberan del yodo. Algunas *deiodinasas* pertenecen al interesante grupo de las *enzimas que contienen selenio* (p. 52).

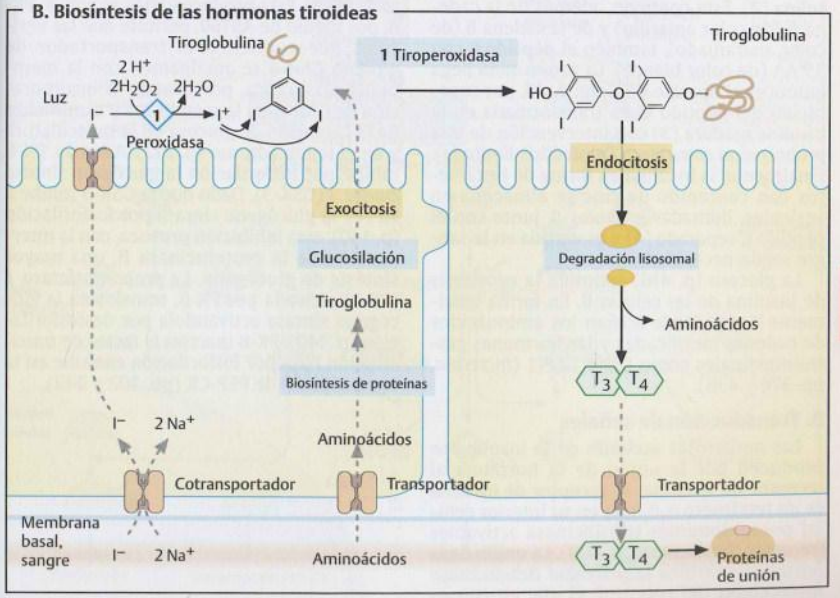
C. Regulación de la actividad de la tiroides

La glándula tiroides se encuentra bajo el control del *eje hipotálamo-hipófisis* (p. 420). Los estímulos, como el frío o el estrés, son registrados por el cerebro en la zona del hipotálamo. Como reacción a este estímulo, determinadas neuronas secretan la hormona *tiroliberina* (hormona liberadora de tirotropina, **TRH**), un pequeño neuropéptido constituido sólo por tres aminoácidos. Esta hormona TRH estimula determinadas células en el lóbulo frontal de la hipófisis con el objetivo de generar y secretar la hormona peptídica *tirotropina* (hormona estimulante de la tiroides, **TSH**). Esta última es una hormona peptídica que consta de dos subunidades (28 kDa) y que controla la actividad de las células tiroideas. Estimula prácticamente todos los procesos que intervienen en la biosíntesis de las hormonas tiroideas (véase **B**).

Acciones. Las hormonas tiroideas controlan el *desarrollo* del feto, constituyéndose en las clásicas hormonas responsables de la diferenciación; favorecen el *consumo de oxígeno* a través de la estimulación de la cadena respiratoria; incrementan el *metabolismo basal* y estimulan la *termogénesis*, por inducción de la Na^+/K^+ ATPasa, entre otros.







Insulina

La **insulina** es la hormona *anabólica* más importante. Controla y regula el metabolismo juntamente con sus antagonistas, el *glucagón* y la *adrenalina*, pero también junto al *cortisol*, la *tiroxina* y la *hormona de crecimiento* (p. 372). Aquí trataremos la estructura, la biosíntesis y el mecanismo de acción de la insulina. Sus numerosas acciones (véanse también pp. 132, 138 y ss., 144) se resumen en la página siguiente, donde se trata la diabetes mellitus.

A. Estructura y biosíntesis

1. Estructura primaria. La insulina es una *hormona peptídica* constituida por 51 aminoácidos (AA). Se compone de dos cadenas, una **cadena A** (21 AA, de color amarillo) y de una **cadena B** (30 AA, de color anaranjado) que se encuentran vinculadas entre sí por dos *puentes de disulfuro*. Un tercer puente de disulfuro estabiliza la estructura de la cadena A.

2. Biosíntesis. La insulina es producida por las células B de los *islotes de Langerhans* en el **páncreas**. Como es habitual en las proteínas secretoras, el precursor de la hormona, la **preproinsulina** (**1**), posee un **péptido señal** conformado por 24 AA (de color verde) que conduce la cadena peptídica hacia el interior del retículo endoplasmático (p. 220). Allí, una vez separado el péptido señal y creados los puentes de disulfuro, se genera la **proinsulina** (**2**). Ésta contiene, además de la cadena A (de color amarillo) y de la cadena B (de color anaranjado), también el **péptido C** con 35 AA (de color blanco). La proinsulina llega entonces al aparato de Golgi y allí, por separación del péptido C, es transformada en la **insulina madura** (**3**) con intervención de una *prohormona convertasa* (*proteólisis limitada*). Finalmente, la insulina en forma de hexámeros con contenido de cinc se almacena en vesículas, llamadas *gránulos β*, junto con el péptido C separado (**4**) y es vertida en la sangre según necesidad.

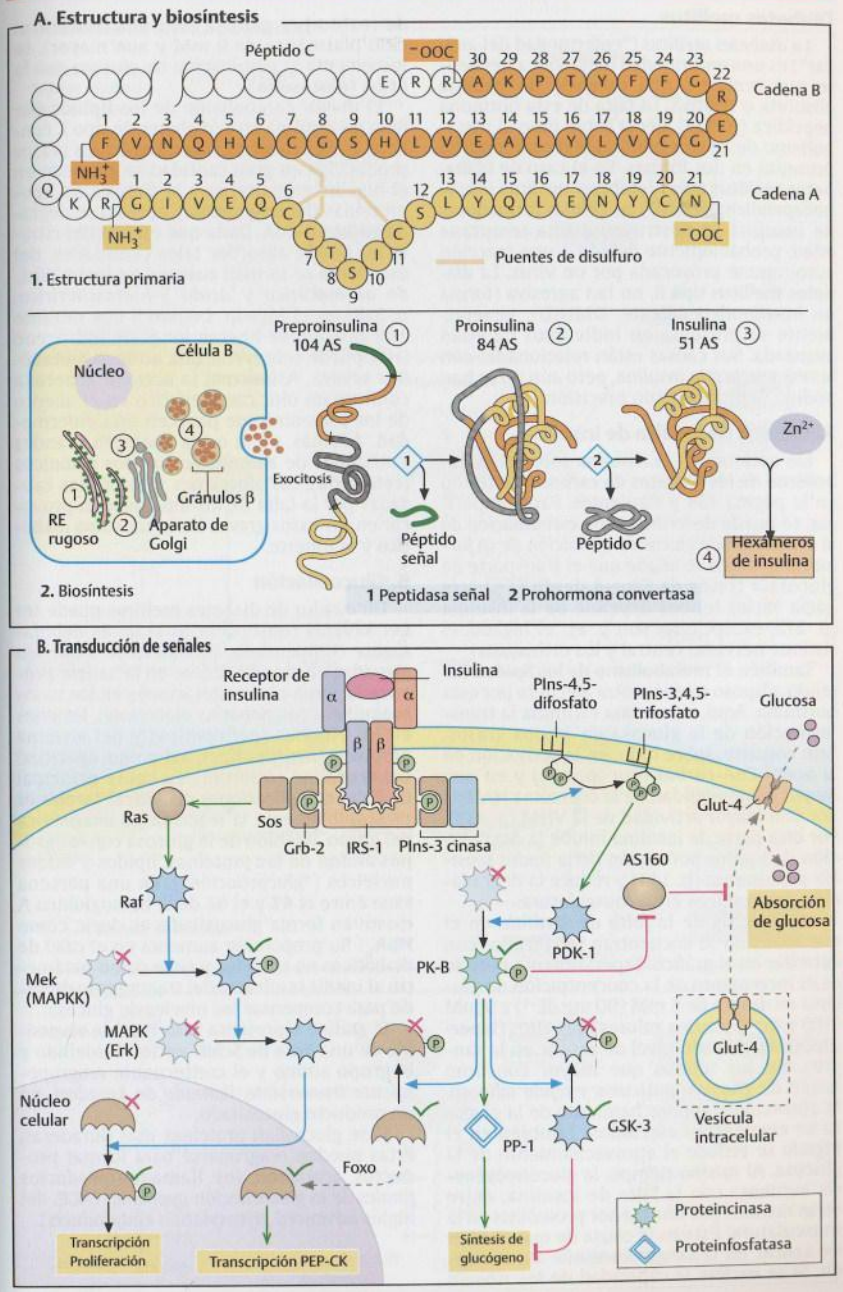
La *glucosa* (p. 416) estimula la exocitosis de insulina de las células B. En forma igualmente estimulante actúan los aminoácidos de cadenas ramificadas y las hormonas gastrointestinales como *GIP* y *GLP-1* (*incretina*, pp. 376 y 436).

B. Transducción de señales

Las numerosas acciones de la insulina se producen por la unión de la hormona al receptor de insulina. El **receptor de insulina** es un tetrámero $\alpha_2\beta_2$ que en su interior celular posee dominios tirosincinasa activables (*receptor tirosincinasa*, p. 400). La unión de la hormona moviliza la *actividad tirosincinasa* intracelular del receptor, el que en consecuencia se fosforila a sí mismo y fosforila también a otras proteínas (*sustratos del receptor*) en diversos residuos de tirosina. En los residuos de fosfotirosina se fijan *proteínas adaptadoras* que son las encargadas de transmitir la señal.

De naturaleza más duradera resultan las acciones de la insulina relacionadas con la transcripción (sector izquierdo del gráfico). Al **IRS** (sustrato del receptor de insulina) fosforilado se fijan las proteínas de adaptación **Grb-2** y **Sos** (“*son of sevenless*”) y estimulan la proteína G **Ras** (p. 404). Ras activa la proteincinasa **Raf** y ésta pone en movimiento una *cascada de fosforilaciones*, que produce a través de las cinasas **Mek** y **Erk** (otro nombre: MAPK “proteincinasa asociada a mitógenos”, p. 412) la fosforilación de factores de transcripción en el núcleo celular.

Los efectos más rápidos de la insulina sobre el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono se lleva a cabo sin la síntesis de novo de proteínas (sector derecho del gráfico). En el IRS fosforilado puede fijarse, además de Grb-2, también una proteína adaptadora dimérica, la que obtiene así la actividad de una *fosfatidilinositol 3 cinasa* (PIns3K) y fosforila en la membrana fosfolípidos provenientes del grupo de los fosfatidilinositoles (p. 406) en la posición 3. La proteincinasa *PDK-1* se une al producto de esta reacción que se activa y activa a su vez la *proteincinasa B* (PK-B). Ésta produce varias acciones: PK-B, por medio de **AS160**, permite que las vesículas que contienen el transportador de glucosa **Glut-4** se amalgamen con la membrana plasmática, provocando la incorporación de Glut-4 en la membrana y el aumento de la captación de glucosa en la musculatura y en el tejido adiposo (p. 212). Además, PK-B inhibe por fosforilación la *glucógeno sintasa cinasa 3* (GSK-3). Dado que la GSK-3 inhibe a su vez la glucógeno sintasa por fosforilación (p. 140), esta inhibición provoca, con la intervención de la proteincinasa B, una mayor síntesis de glucógeno. La *proteinfosfatasa 1* (PP-1) activada por PK-B, transforma la glucógeno sintasa activándola por desfosforilación (p. 140). PK-B inactiva el factor de transcripción Foxo por fosforilación e inhibe así la transcripción de PEP-CK (pp. 102 y 242).



Diabetes mellitus

La *diabetes mellitus* ("enfermedad del azúcar") es una enfermedad metabólica frecuente que remite a una **carencia de insulina** absoluta o relativa. La falta de esta hormona peptídica (p. 428) afecta sobre todo al metabolismo de lípidos e hidratos de carbono. Se presenta en dos formas. En el caso de la **diabetes mellitus tipo I** (*diabetes mellitus insulinodependiente*, DMID) las células formadoras de insulina se destruyen a una temprana edad, probablemente debido a una reacción autoinmune provocada por un virus. La **diabetes mellitus tipo II**, no tan agresiva (forma *no insulinodependiente*, DMNID), generalmente se presenta en individuos de edad avanzada. Sus causas están relacionadas con la *resistencia a la insulina*, pero aún no se han podido determinar con precisión.

A. Efectos de la falta de insulina

Las acciones de la insulina sobre el **metabolismo de los hidratos de carbono** se tratan en la página 138 y siguientes. Para simplificar, se puede describir como *estimulación de la utilización de glucosa e inhibición de su formación*. A esto se añade que el transporte de glucosa a través de Glut-4 desde la sangre hacia varios tejidos depende de la insulina (p. 212, excepciones son p. ej., el hígado, el sistema nervioso central y los eritrocitos).

También el **metabolismo de los lípidos** del tejido adiposo se encuentra afectado por esta hormona. Aquí, la insulina estimula la transformación de la glucosa en ácidos grasos. Esto consiste, sobre todo, en la activación de la *acetil-CoA-carboxilasa* (p. 144) y en una mayor disponibilidad de la coenzima NADPH por una mayor actividad de la VHM (p. 132). Por otra parte, la insulina inhibe la degradación de lípidos por acción de la *lipasa sensible a hormonas* (p. 144) y reduce la degradación de proteínas en la musculatura.

Los efectos de la *falta de insulina* en el metabolismo se encuentran señalizados con estrellas en el gráfico. Especialmente notorio es el incremento de la concentración de glucosa en sangre de 5 mM (90 mg.dL^{-1}) a 9 mM (160 g.dL^{-1}) y aun a valores más altos (**hiperglucemia**, elevado nivel de azúcar en la sangre). En los tejidos que mayor consumo hacen de glucosa, *músculos y tejido adiposo*, la absorción y aprovechamiento de la glucosa se encuentran afectados. También en el *hígado* se reduce el aprovechamiento de la glucosa. Al mismo tiempo, la gluconeogénesis aumenta con la falta de insulina, entre otras razones por una menor proteólisis en la musculatura. Ésta es la causa de que el nivel de azúcar en la sangre continúe aumentando. Si se excede la capacidad de los *riñones* de reabsorber glucosa (con una concentración plasmática de 9 mM y aun mayor), se incrementa la eliminación de glucosa con la orina (**glucosuria**).

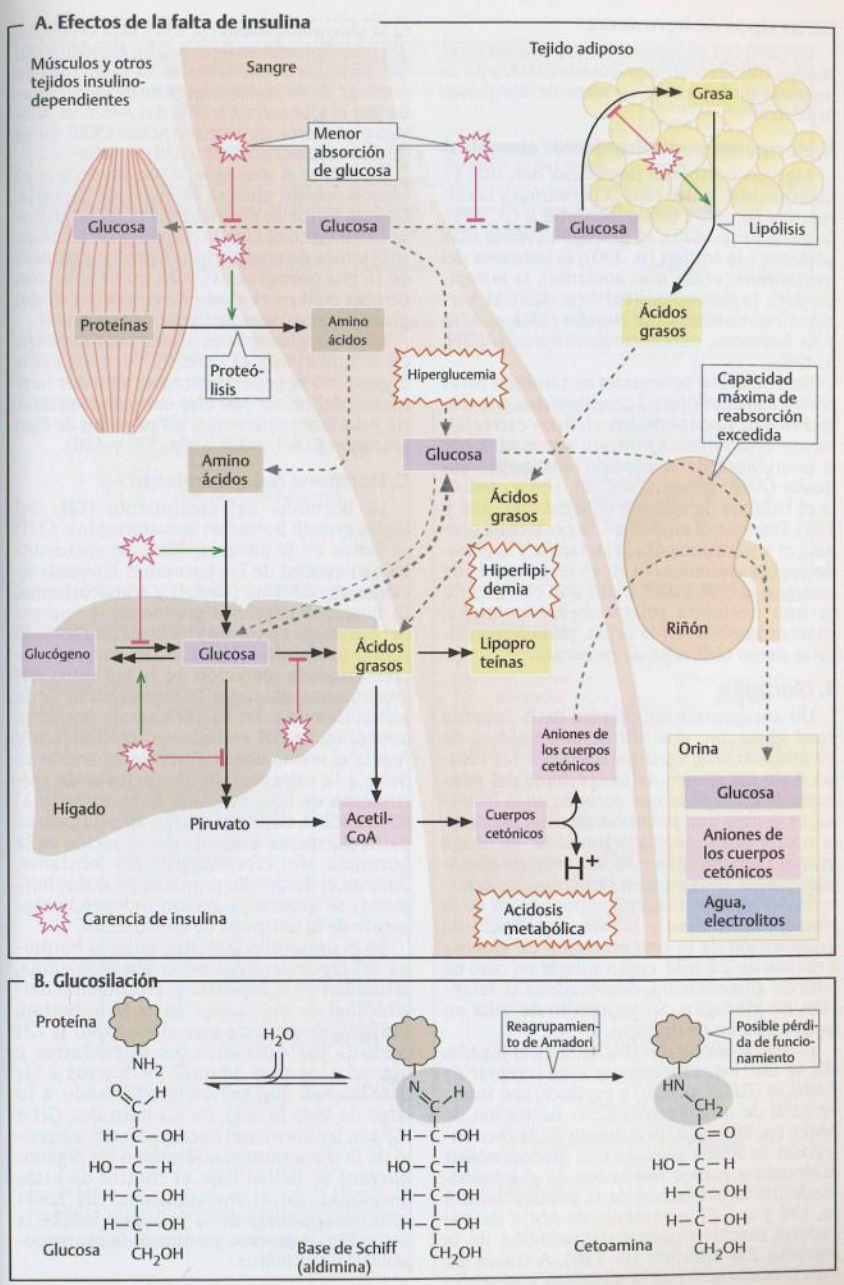
El mayor catabolismo de los lípidos por falta de insulina en la diabetes de tipo I, conlleva graves consecuencias. Los ácidos grasos producidos en gran cantidad se emplean en el hígado, en parte para la síntesis de lipoproteínas (**hiperlipidemia**), el resto se degrada en acetil-CoA. Dado que el ciclo del citrato no puede absorber tales cantidades, del excedente se forman **cuerpos cetónicos** (*ácido acetoacético* y *ácido 3-hidroxibutírico*, p. 318) en el hígado. Debido a que durante este proceso se liberan iones de hidrógeno (H^+), puede sobrevenir una **acidosis metabólica** severa. Asimismo, la *acetona* generada confiere un olor característico en el aliento de los pacientes que padecen esta enfermedad. Además, en la orina aparecen grandes cantidades de aniones de cuerpos cetónicos (**cetonuria**). Las afecciones metabólicas causadas por la falta de insulina pueden provocar en los casos graves hasta un **coma diabético** y la muerte.

B. Glucosilación

Un cuadro de diabetes mellitus puede tener severas consecuencias si no es debidamente compensado. Esto se debe a que los elevados niveles de azúcar en la sangre provocan a largo plazo alteraciones en los vasos sanguíneos (*angiopatías diabéticas*), lesiones en los riñones (*nefropatías*) y del sistema nervioso (*neuropatías*), así como opacidad del cristalino (*catarata*). La causa principal de estas **complicaciones diabéticas tardías** es presumiblemente la reacción no enzimática del grupo aldehído de la glucosa con los grupos amino de las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (*"glucosilación"*). En una persona sana entre el 4% y el 6% de la hemoglobina A existe en forma glucosilada, es decir, como HbA_{1c}. Su proporción aumenta en el caso de diabéticos no tratados y sirve como parámetro al medir la eficacia del tratamiento dirigido para compensar los niveles de glucosa.

El gráfico representa la formación reversible de una **base de Schiff** entre el aldehído y el grupo amino y el consecuente *reagrupamiento irreversible, llamado de Amadori*, en un producto glucosilado.

Si se glucosilan proteínas más duraderas, éstas pueden reagruparse para formar productos acabados, los llamados *productos finales de la glucosilación avanzada* (**AGE**, del inglés *advanced glycosylation endproducts*).



Otros tipos de hormonas

La cantidad de hormonas que existen en el cuerpo humano es muy grande (>100). En la mayoría de los casos se trata de *hormonas peptídicas*.

A. Hormonas peptídicas (otros ejemplos)

Algunas hormonas peptídicas han sido ya mencionadas, entre ellas la *paratirina* y la *calcitonina* (p. 386), la *angiotensina* II (p. 338), la *insulina* (p. 428), el *glucagón* (véase más adelante), la *leptina* (p. 330), la *hormona del crecimiento* (véase más adelante), la *lutropina* (LH), la *folitropina* (FSH) (p. 422), la *hormona estimulante de la tiroides* (TSH, p. 426) y la *hormona adrenocorticotrópica* (ACTH, p. 420).

En el cuadro se enumeran también otras hormonas peptídicas. La **vasopresina** y la **oxitocina** son nonapéptidos cíclicos estrechamente relacionados que son secretados por la neurohipófisis. El **péptido natriurético auricular** (ANP) proviene del corazón y controla el balance de sodio y de agua (pp. 336 y 408). Durante el embarazo, la **prolactina** prepara el organismo para la lactancia y la **gonadotropina coriónica** (GCH) es responsable de sostener el embarazo. Dado que con 28 kDa es una hormona relativamente pequeña, aparece también en la orina, pudiendo utilizarse como *indicador de embarazo*.

B. Glucagón

Un antagonista importante de la insulina es el glucagón, una hormona peptídica de 29 aminoácidos. Es sintetizada por las células A de los islotes de Langerhans del *páncreas*. Al igual de lo que sucede con la insulina, se genera una *preprohormona*, a partir de la cual y por proteólisis limitada, se libera primero *proglucagón* y recién después **glucagón** que se almacena en vesículas. La exocitosis del glucagón se inhibe por acción de la *glucosa*, *la insulina* y *la somatostatina*. Una disminución de la concentración de glucosa a menos de 2,8 mM, como sucede en caso de falta de alimentación, desencadena la secreción de glucagón. Su promedio de vida en sangre es sólo de minutos.

El *órgano diana* del glucagón es el hígado, allí se une específicamente a un *receptor de 7 hélices* (GPCR, p. 400) y produce, con intervención de una *proteína* G_s, la formación de AMPc (p. 406). Un incremento de la concentración de AMPc provoca una **glucogenólisis** acelerada y menor **formación de glucógeno**, mediante la activación de la *proteincinasa A* (p. 136 y ss.). El incremento de AMPc desencadena también mayor degradación de la *fructosa 2,6-bifosfato* (p. 139). A través de este proceso se frena la **glucólisis** y se acelera la **gluconeogénesis** (p. 134). Esta reversión del metabolismo se lleva a cabo rápidamente (en minutos). Más lenta es la *inducción de enzimas de la gluconeogénesis* desencadenada por el glucagón a través del *AMPc*, al activarse el factor de transcripción *CREB* en el núcleo celular (pp. 242 y 410).

En suma, el glucagón se ocupa de que el hígado secrete glucosa en lugar de captarla. De esta forma se normaliza el nivel de glucosa hasta tanto el hígado disponga de reservas suficientes de energía (glucógeno y sustratos de la gluconeogénesis). Aún no se sabe con certeza cuál es el grado de compromiso del glucagón en el metabolismo de los lípidos.

El *preproglucagón* es sintetizado también en el intestino y el cerebro. Pero, en estos órganos no se genera glucagón, sino dos hormonas del tejido con otra estructura primaria y acciones diferentes, los **péptidos de tipo glucagón GLP-1** y **GLP-2** (pp. 376 y 436).

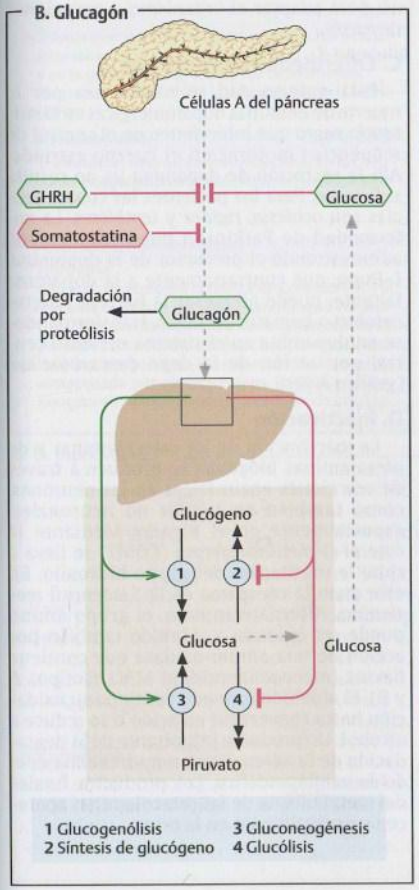
C. Hormona del crecimiento

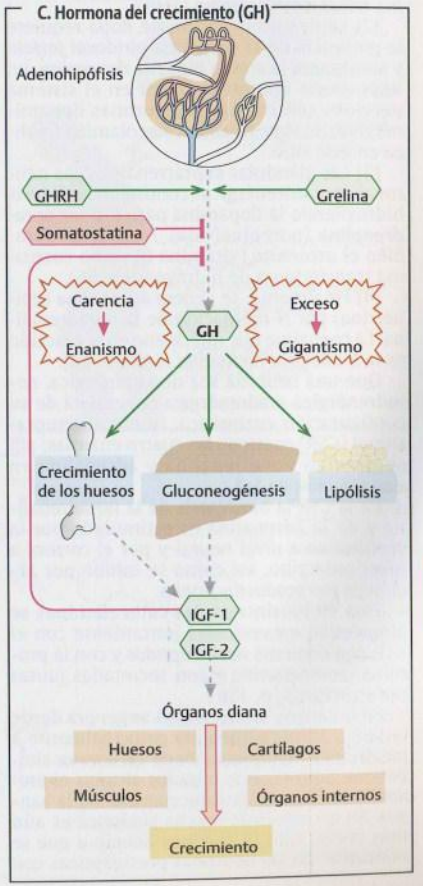
La hormona del crecimiento (**GH**, del inglés *growth hormone*; somatotropina, STH) se forma en la *adenohipófisis*. Se encuentra bajo el control de las hormonas hipotalámicas *somatoliberina* (**GHRH**) y **somatostatina**. La hormona peptídica **grelina** de la mucosa del estómago ejerce un efecto estimulante. El sueño profundo y la actividad corporal incrementan la secreción de la hormona del crecimiento, gracias a la intervención de la somatoliberina. En su carácter de *hormona anabólica*, la GH estimula el *crecimiento* y regula el *metabolismo*. Parte de su acción se debe a la intervención de **factores de crecimiento de tipo insulina** (somatomedina) **IGF-1** e **IGF-2**, cuya generación en el hígado es particularmente inducida por la acción de la hormona de crecimiento. No obstante, durante el desarrollo prenatal, estas dos hormonas se generan y actúan independientemente de la hormona de crecimiento.

En el desarrollo posnatal, tanto la hormona del crecimiento como la somatomedina, estimulan en el *esqueleto* el crecimiento longitudinal de los huesos hasta la pubertad. También después de esta etapa tanto la GH como la IGF estimulan los osteoblastos y osteoclastos para adaptar los huesos a las condiciones que se van modificando a lo largo de toda la vida. En los *músculos*, GH e IGF son las hormonas encargadas del aumento de la masa muscular. También los *órganos internos* se hallan bajo el control de estas hormonas. En el metabolismo, GH actúa como antagonista de la insulina: inhibe la absorción de glucosa y estimula la gluconeogénesis y la lipólisis.

A. Hormonas peptídicas

Hormona peptídica	Lugar en el que se origina	Acción	Órganos diana
Vasopresina (adiuretina, ADH)	Neurohipófisis	Tensión arterial ↑, reabsorción de agua ↑	Musculatura, vasos sanguíneos pequeños, riñones
Oxitocina	Neurohipófisis	Contracciones (embarazo) ↑, eyección de la leche ↑, contracción de los canales seminales↑	Útero, mamas, testículos
Péptido natriurético atrial (ANP)	Aurícula cardíaca	Diuresis ↑, natriuresis↑, tensión arterial ↑, secreción de renina ↑	Riñones
Prolactina	Adenohipófisis	Lactancia ↑	Mamas
Gonadotropina coriónica (GCH)	Placenta durante el embarazo	Biosíntesis de progesterona y estradiol ↑	Ovarios





Catecolaminas

Las catecolaminas dopamina, noradrenalina y adrenalina son *aminas biógenas*, cuya característica común es un grupo dihidroxifenilo (catecol). Funcionan como *neurotransmisores* (p. 362) pero la noradrenalina y especialmente la adrenalina son además *hormonas*.

A. Biosíntesis

La biosíntesis de las catecolaminas se lleva a cabo en la médula suprarrenal (CSR) y en las neuronas del sistema nervioso central y periférico. Comienza con el aminoácido **tirosina** [1]. La hidroxilación del anillo aromático produce en primer término la **dopa** (3,4-dihidroxifenilalanina, p. 52). Además, en este proceso interviene la poco frecuente coenzima *tetrahidrobiopterina* (THB).

[2] La descarboxilación de dopa requiere la presencia de la coenzima *piridoxal fosfato* y suministra la amina biógena **dopamina**, un importante neurotransmisor en el sistema nervioso central. En las neuronas dopaminérgicas, la síntesis de la catecolamina finaliza en este sitio.

[3] Las glándulas suprarrenales y las neuronas (nor)adrenérgicas continúan la síntesis hidroxilando la dopamina para formar **noradrenalina** (norepinefrina). Aquí actúa también el *ascorbato* (vitamina C) como coenzima transferidora de hidrógeno (p. 86).

[4] Finalmente, se genera **adrenalina** (epinefrina) por *N*-metilación de la noradrenalina. La coenzima que interviene en la reacción es la *S-adenosil metionina* (SAM, p. 88).

Que una neurona sea dopaminérgica, noradrenérgica o adrenérgica dependerá de su configuración enzimática. La médula suprarrenal (CSR) contiene las cuatro enzimas; allí se generan noradrenalina y adrenalina en una relación de 1:4.

En la CSR la biosíntesis de la noradrenalina y de la adrenalina es estimulada por la *acetilcolina* a nivel neural y por el *cortisol* a nivel paracrino, así como se inhibe por acción de los *productos finales*.

Tras su biosíntesis, las catecolaminas se almacenan en vesículas juntamente con el ATP, con diversos *neuropéptidos* y con la proteína *cromogranina* y son secretadas juntas por exocitosis (p. 358).

En la sangre, la adrenalina se genera desde la CSR y la noradrenalina principalmente a partir de las terminaciones de los nervios simpáticos. Sólo escasos minutos alcanza el *promedio de vida* de la catecolamina en la sangre. Su acción en la brecha sináptica es aún más breve. Esto se produce debido a que se reabsorbe en las neuronas presinápticas con ayuda de un *transporte de noradrenalina* dependiente del gradiente de sodio (NET).

B. Acciones

Las catecolaminas actúan uniéndose a los receptores de la membrana (p. 364). La *dopamina* es un neurotransmisor en el sistema nervioso central, interviniendo allí en muchos procesos de control y regulación. La *noradrenalina* y la *adrenalina* son tanto neurotransmisores de neuronas (nor)adrenérgicas, como también hormonas de la CSR. Su acción puede considerarse como una reacción frente a una situación de peligro ("lucha o huida"): aumento de la frecuencia cardíaca, incremento de la tensión arterial, mayores niveles de glucosa y ácidos grasos en la sangre y elevada actividad muscular, sirviendo así para adaptar el organismo a situaciones de *estrés*.

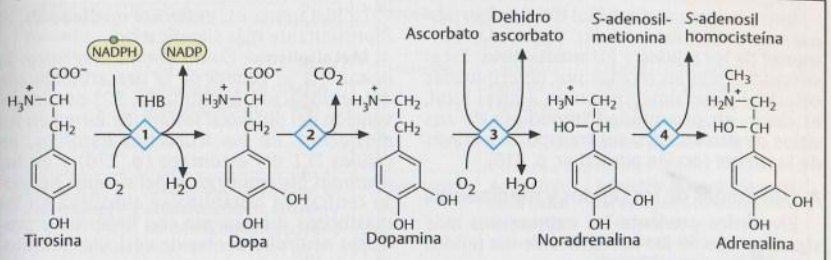
C. Enfermedad de Parkinson

Esta enfermedad se caracteriza por la muerte de neuronas dopaminérgicas en la *sustancia negra* que intervienen en el control de secuencias motoras en el cuerpo estriado. Allí la secreción de *dopamina* ya no resulta suficiente. Para los pacientes las consecuencias son *acinesia, rigidez* y *temblores*. La enfermedad de Parkinson puede ser tratada administrando el precursor de la dopamina, *L-Dopa*, que contrariamente a la dopamina faltante, puede atravesar la barrera sangre-cerebro o hematoencefálica, transformándose en dopamina en el sistema nervioso central por acción de la *dopa descarboxilasa* (gráfico **A** [2]).

D. Inactivación

La inactivación de las catecolaminas y de otras aminas biógenas se produce a través de reacciones enzimáticas en las neuronas, como también en tejidos no neuronales, especialmente en el hígado. Mediante la *catecol-O-metiltransferasa* (COMT) se lleva a cabo la metilación del grupo hidroxilo. En este paso la coenzima es la *S-adenosil metionina*. Alternativamente, el grupo amino puede ser oxidado a aldehído también por acción de una amino-oxidasa que contiene flavina (*monoaminooxidasa* MAO, isotipos A y B). El aldehído formado continúa su oxidación hasta convertirse en ácido o se reduce a alcohol. Un producto importante de la degradación de la adrenalina y noradrenalina es el **ácido vanilmandélico.** Los productos finales del metabolismo de las catecolaminas aparecen principalmente en la orina.

A. Biosíntesis de las catecolaminas



1 Tirosina 3 monooxigenasa [Fe^{2+}, THB] **3** Dopamina β-monooxigenasa [Cu] **4** Feniletanolamina *N*-metiltransferasa
2 Aminoácido *L* aromático descarboxilasa (Dopa-descarboxilasa) [PLP]

B. Acciones

Dopamina:

Transmisor: controla la motricidad extrapiramidal, interviene en la percepción del placer y la felicidad y en la generación de conductas dependientes.
Neurohormona: inhibe la secreción de prolactina (PIF)

Noradrenalina:

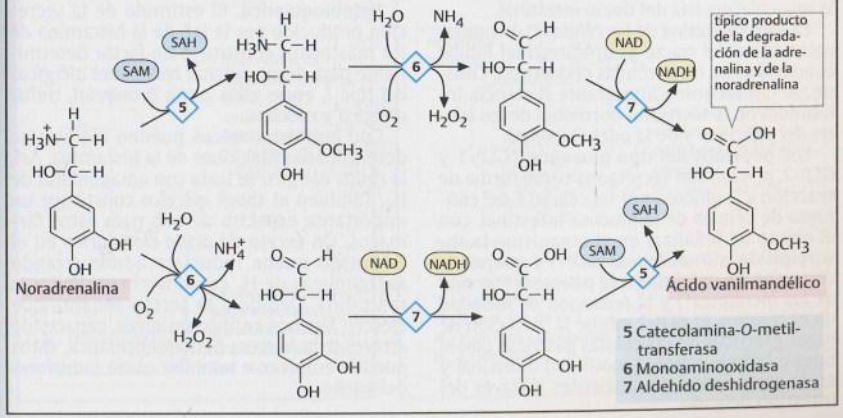
Transmisor: neurotransmisor decisivo en las neuronas posganglionares del sistema nervioso simpático

Adrenalina/Noradrenalina:

Hormona
Corazón: incrementa la fuerza de contracción y la frecuencia, dilata los vasos sanguíneos coronarios. *Periferia*: incremento de la tensión arterial por vasoconstricción, relajación de la musculatura lisa. *Metabolismo*: Movilización de la energía almacenada por glucogenólisis, lipólisis y gluconeogénesis, inhibición de la secreción de insulina.

C. Enfermedad de Parkinson

D. Inactivación



5 Catecolamina-*O*-metiltransferasa
6 Monoaminooxidasa
7 Aldehído deshidrogenasa

Hormonas de los tejidos, mediadores

Entre las sustancias señal del tipo hormonal con acción extracelular, figuran las **hormonas de los tejidos** y los **mediadores**. Estas sustancias son secretadas por determinadas células y generalmente actúan a nivel local, es decir, en proximidad inmediata de sus sitios de producción, sin transporte a través de la sangre (*acción paracrina*, p. 416).

A. Hormonas de los tejidos y mediadores

El cuadro presenta los exponentes más significativos de las hormonas de los tejidos y mediadores y sus funciones.

B. Hormonas gastrointestinales (GI)

Estas hormonas peptídicas del tracto gastrointestinal actúan mayormente de manera *paracrina* (p. 416). En conjunto conforman el *sistema enteroendocrino*.

La **gastrina** se forma en las *células G* de la región del píloro estomacal y estimula las *células ECL* del estómago para llevar a cabo la secreción de *histamina* (véase más adelante, p. 270).

La **colecistocinina** (CCK) es secretada por las *células I* del intestino delgado y estimula las células acinares del *páncreas* para lograr la secreción de *enzimas pancreáticas* y HCO_3^-, induce en las *células principales* del estómago la secreción de *pepsinógenos* y estimula la *vesícula* para llevar a cabo la *contracción*.

La **secretina** de las *células S* del intestino delgado estimula las células epiteliales del *páncreas* para que se produzca la secreción del *jugo pancreático* y las células principales del estómago para lograr la secreción de *pepsinógenos*.

La **serotonina** se forma en las *células enterocromafines* (células EC) del intestino delgado y del intestino grueso. Estimula la motilidad de la musculatura lisa del tracto intestinal.

La **somatostatina** de las *células D* de numerosas áreas del tracto gastrointestinal inhibe la actividad de otras células endocrinas. Constituye también una importante sustancia inhibidora de la secreción hormonal de los *islotes del páncreas* y de la *adenohipófisis*.

Los **péptidos del tipo glucagón** (GLP-1 y GLP-2, p. 432) son secretados como forma de reacción a la glucosa por las *células L* del conjunto de células de la mucosa intestinal, con el objeto de señalizar en el organismo la absorción de alimentos. El **GLP-1** fomenta la secreción de insulina en el páncreas ("*acción de las incretinas*") y la *sensación de saciedad* en el cerebro. El **GLP-2** inhibe la secreción de jugos gástricos de las células gástricas parietales e influye sobre la motilidad intestinal y en la reabsorción de nutrientes a través del intestino delgado.

C. Histamina

La histamina es, entre los mediadores, el representante más significativo.

Metabolismo. Como *amina biogénica*, la histamina se genera de la descarboxilación del aminoácido histidina (p. 52) por intervención del piridoxal fosfato. Se forma en los *mastocitos*, en los *leucocitos basófilos*, en *células ECL* del estómago (p. 270) y en las *neuronas histaminérgicas* del sistema nervioso central. La histamina se almacena en los mastocitos juntamente con *heparina* y *proteasas neutrales* dentro de vesículas secretoras y es liberada por estímulos.

La inactivación de la histamina se produce por *N*-metilación con una *histidina metiltransferasa* y/o por oxidación para formar aldehído y ácido con *monoaminooxidasa* (MAO), *diamina oxidasa* (DAO) y *aldehído oxidasa* (p. 362).

Acciones. Existen cuatro tipos diferentes de receptores de membrana (H_1 - H_4) para la histamina en sus células diana.

Los **receptores H_1** intervienen en las *reacciones alérgicas* de la piel y de las vías respiratorias. Según su localización puede sobrevenir broncoconstricción, vasoconstricción o vasodilatación y aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos.

Los **receptores H_2** de las células gástricas parietales de la mucosa del estómago controlan la *producción de ácido clorhídrico*.

Los **receptores H_3** se hallan en el sistema nervioso central y en las neuronas periféricas. Intervienen en el control de las *funciones cerebrales*: sueño/vigilia, control de la circulación cardíaca y de los ejes hormonales, el aprendizaje y la memoria.

Los **receptores H_4** se encuentran en los mastocitos y células sanguíneas y controlan la *quimiotaxis* de estas células.

Patobioquímica. El estímulo de la secreción producido por la IgE de la histamina de los mastocitos constituye un factor determinante para desencadenar *reacciones alérgicas del tipo I*, entre ellas *asma bronquial*, *rinitis alérgica* y *ronchas*.

Con **antihistamínicos** pueden bloquearse determinadas funciones de la histamina. Así, la *rinitis alérgica* se trata con antagonistas de H_1. También el *shock alérgico* constituye un importante espectro de uso para estos fármacos. Un *exceso de ácido clorhídrico* en el estómago puede reducirse administrando antagonistas de H_2 como la cimetidina y la ranitidina. Debido a la acción sedante que ejercen algunos antihistamínicos, capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, éstos pueden emplearse también como *inductores* del sueño.

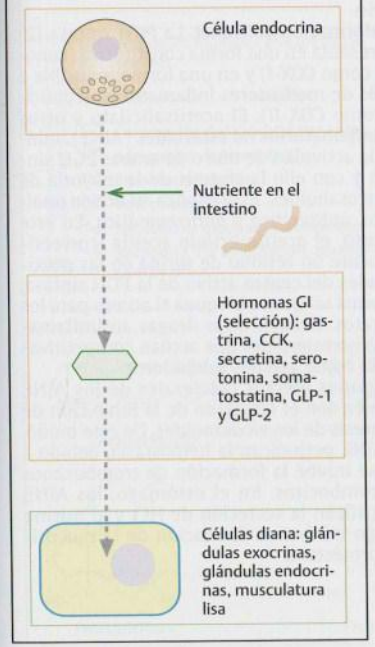
A. Hormonas de los tejidos y mediadores

Hormonas tisulares	Función
Citocinas	Sustancias señal del sistema inmunitario y del sistema hematopoyético, p. 440
Factores de crecimiento	Señales del crecimiento, de la diferenciación, división y apoptosis celular, pp. 444 y ss. y 448
Hormonas del tracto gastrointestinal	Reguladores locales de la digestión
Cinina, bradicinina, calidina	*Estimulan* la dilatación y permeabilidad de los vasos sanguíneos, la migración de leucocitos, inhiben la *activación* de los trombocitos y transmiten las *señales de dolor*

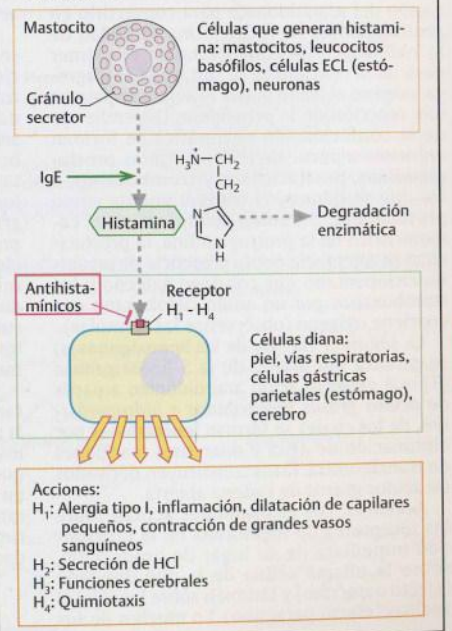
Mediadores	Formación	Función
Histamina	Amina biógena de la histidina, p. 52	*Estimula* las inflamaciones, la dilatación y permeabilidad de capilares, alergias de tipo I, la secreción de HCl, las funciones cerebrales (NT)
Serotonina	Amina biógena del 5-hidroxitriptófano, p. 52	*Estimula* la dilatación de capilares en la piel y en la musculatura esquelética, el movimiento peristáltico del intestino, la contracción de la musculatura bronquial y vascular, las funciones cerebrales (NT)
Eicosanoides	Derivado del ácido araquidónico, p. 438	De acción múltiple
Monóxido de nitrógeno	Producto de la arginina, p. 408	*Reduce* la tensión arterial, inhibe la agregación de trombocitos, *estimula* los procesos del aprendizaje (NT), en altas concentraciones *actúa* de manera tóxica

NT: neurotransmisor

B. Hormonas gastrointestinales



C. Histamina



A. Eicosanoides

Se denomina **eicosanoides** a un grupo de sustancias señal con efecto autocrino y paracrino que proceden de los ácidos grasos C_{20} (del griego eicosa = 20). Como *mediadores*, influyen sobre una gran cantidad de procesos fisiológicos (véase más adelante). En consecuencia, el metabolismo de los eicosanoides constituye un importante punto de ataque para los medicamentos.

Biosíntesis. Casi todas las células del organismo pueden generar eicosanoides. Los fosfolípidos de la membrana que contienen **ácido araquidónico** (20:4, p. 38) u otros, muchas veces ácidos grasos C_{20} poliinsaturados, constituyen la materia prima de la cual proceden. En primer lugar, una *fosfolipasa* A_2 (PLA_2, [1]) libera araquidonato a partir de estos fosfolípidos. La actividad de PLA_2 se encuentra controlada por las hormonas, por ejemplo, los *glucocorticoides* inhiben esta actividad a través de la proteína *lipocortina*. El araquidonato formado es en sí mismo ya una sustancia señal. Sus metabolitos tienen una importancia aún mayor.

A partir del araquidonato dos vías diferentes conducen a los eicosanoides. La enzima clave de la primera vía (**vía de la ciclooxigenasa**) es la *prostaglandina H sintasa* [2] que, en una reacción de dos pasos, realiza la ciclización del araquidonato para convertirlo en prostaglandina H_2 (PGH_2). Una actividad de la *ciclooxigenasa* (COX) cataliza el primer paso de la reacción de la sintasa PGH y agrega oxígeno al ácido graso. El segundo paso es una reacción de la *peroxidasa*. Dependiendo de la conformación enzimática se forman entonces a partir de PGH_2 distintas **prostaglandinas, prostaciclinas** y **tromboxanos**, a los que se denomina conjuntamente como *prostanoides*. Un anillo ciclopentano es característico de la prostaglandina, la prostaciclina se diferencia por la presencia de un anillo ciclopentano que contiene oxígeno y los tromboxanos por un anillo ciclohexano que contiene oxígeno (obsérvense las fórmulas).

La segunda vía (**vía de las lipooxigenasas**) se cataliza por acción de la *5-lipooxigenasa* [3] que generan ácido araquidónico a partir de *ácidos grasos hidroxilados* e *hidroperóxidos*, de los cuales se forman **leucotrienos** por eliminación de agua y diferentes reacciones de transferencia. Éstos constituyen derivados de ácidos grasos de cadena abierta.

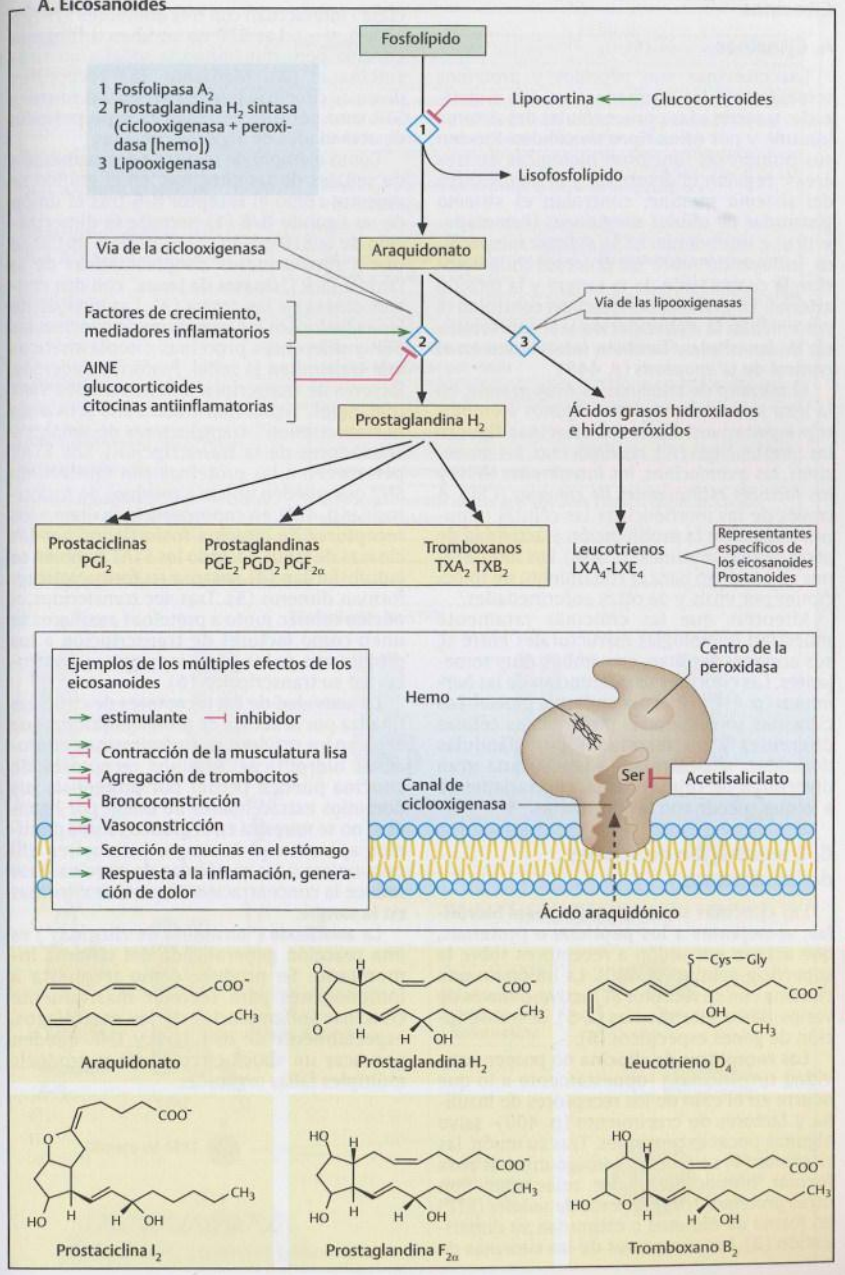
Acciones. Los eicosanoides actúan sobre los receptores de membrana en la proximidad inmediata de su lugar de producción, sobre la misma célula de la que proviene (efecto *autocrino*) y también sobre las células vecinas (efecto paracrino). En muchos de sus efectos intervienen los segundos mensajeros AMPc, Ca^{2+} e inositolfosfatos a través de receptores de 7 hélices.

Los eicosanoides ejercen -según la sustancia- efectos inhibidores o estimulantes sobre la contracción de la musculatura lisa, sobre la tensión arterial, la respiración y la actividad del intestino y del útero. En el estómago, las prostaglandinas inhiben la *secreción de HCl*, a través de proteínas G_i. Al mismo tiempo estimulan la secreción de la mucosidad que protege la membrana del estómago contra los efectos del ácido (p. 270). Las prostaglandinas intervienen además en el *metabolismo de los huesos* y en la actividad del *sistema nervioso simpático*. En el sistema inmune las prostaglandinas son importantes para las *reacciones inflamatorias* ya que atraen a los leucocitos al lugar de la infección, entre otros efectos. También la presencia de eicosanoides resulta determinante en la generación de *dolor* y *fiebre*. Los tromboxanos estimulan la *agregación de trombocitos* y otros procesos durante la hemostasia (p. 294).

Metabolismo. Los eicosanoides se inactivan en un lapso de segundos o minutos. Esto sucede debido a la reducción enzimática de los enlaces dobles y por la deshidrogenación de grupos hidroxilos. Su rápida degradación constituye un factor limitante de su radio de acción.

Información adicional. La PGH sintasa [2] se presenta en una forma constitutiva (conocida como *COX-I*) y en una forma inducible a través de mediadores inflamatorios (conocida como *COX-II*). El acetilsalicilato y otros **antiinflamatorios no esteroides** (AINE), inhiben la actividad de una o de ambas PGH sintasas y con ello la síntesis de la mayoría de los eicosanoides. Esto explica su *acción analgésica, antipirética* y *antirreumática*. En este proceso, el *acetilsalicilato* acetila irreversiblemente un residuo de serina en las proximidades del centro activo de la PGH sintasa, de forma tal que se bloquea el acceso para los sustratos. Existen otras drogas antiinflamatorias no esteroides que actúan competitivamente como agentes inhibidores.

Algunos efectos colaterales de los AINE también son el resultado de la inhibición de la síntesis de los eicosanoides. De este modo, los AINE perjudican la hemostasia, debido a que se inhibe la formación de tromboxanos en trombocitos. En el estómago, los AINE intensifican la secreción de HCl y al mismo tiempo inhiben la formación de la mucosidad protectora.



Citocinas

A. Citocinas

Las citocinas son *péptidos* y *proteínas* semejantes a las hormonas que son sintetizadas y secretadas por las células del sistema inmune y por otros tipos de células. Ejercen sus numerosas funciones biológicas en tres áreas: regulan el *desarrollo* y la *homeostasis del sistema inmune*, controlan el *sistema generador de células sanguíneas* (*hematopoyético*) e intervienen en la *defensa inespecífica*, influyendo sobre los procesos inflamatorios, la coagulación de la sangre y la tensión arterial. En general, las citocinas controlan el *crecimiento*, la *diferenciación* y la *supervivencia* de las células. También intervienen en el control de la *apoptosis* (p. 448).

El número de citocinas es muy grande, en la lista se mencionan sólo algunos ejemplos representativos. Entre las citocinas figuran las *interleucinas* (IL), las *linfocinas*, las *monocinas*, las *quimiocinas*, los *interferones* (IFN) y los *factores estimulantes de colonias* (CSF). A través de las interleucinas las células inmunes estimulan la proliferación y actividad de otras células inmunes (p. 304). Los interferones se emplean para el tratamiento de infecciones por virus y de otras enfermedades.

Mientras que las citocinas raramente muestran homologías estructurales entre sí, sus acciones resultan, en cambio, muy semejantes. Las citocinas se diferencian de las *hormonas* (p. 414 y ss.) sólo en forma parcial. Las citocinas son liberadas por muchas células diferentes y no secretadas por glándulas definidas; y controlan, además, una gran diversidad de células diana, contrariamente a lo que sucede con las hormonas.

B. Transducción de señales de las citocinas

Las citocinas son sustancias **señal hidrófilas**, semejantes a los péptidos o proteínas, que actúan por unión a receptores sobre la superficie celular (p. 400). La unión de una citocina con su receptor (**1**) activa, a través de varios pasos intermedios (**2-5**), la transcripción de genes específicos (**6**).

Los **receptores de citocina** no poseen actividad tirosincinasa -opuestamente a lo que ocurre en el caso de los receptores de insulina y factores de crecimiento (p. 400)- salvo algunas pocas excepciones. Tras su unión, las citocinas (**1**) se asocian consigo mismas para formar homodímeros, se relacionan con otras *proteínas transductoras de señales* (STP) en forma de dímeros o estimulan su dimerización (**2**). Los receptores de las citocinas de clase I interactúan con tres diferentes STP (gp 130, β_c y γ_c). Las STP no se unen a ninguna citocina pero transmiten la señal a las tirosincinasas (**3**). Mediante sus receptores diversas citocinas pueden activar las mismas STP, esto permite entender la superposición de actividades de algunas citocinas.

Como ejemplo de las vías de transducción de señales de las citocinas, en el gráfico se muestra cómo el **receptor IL-6** tras la unión de su ligando **IL-6** (**1**) permite la dimerización de la STP **gp130** (**2**). El dímero gp130 se une a *tirosincinasas* citoplasmáticas de la familia Jack (**"cinasas de Janus"** con dos centros cinasa) y las activa (**3**). Las cinasas de Janus fosforilan los receptores de citocina, las STP y diferentes proteínas citoplasmáticas que transmiten la señal. Fosforilan, además, factores de transcripción denominados **STAT** (del inglés "signal transducers and activators of transcription", transductores de señales y activadores de la transcripción). Los STAT pertenecen a las proteínas con un *dominio SH2* que pueden unirse a residuos de fosfotirosina (p. 412), en consecuencia se unen a los receptores de citocina fosforilados por las cinasas de Janus. Cuando los STAT también se autofosforilan (**4**) pasan a su forma activa y forman dímeros (**5**). Tras ser transferidos al núcleo celular, junto a proteínas auxiliares se unen como factores de transcripción a los promotores de los genes inducibles y controlan así su transcripción (**6**).

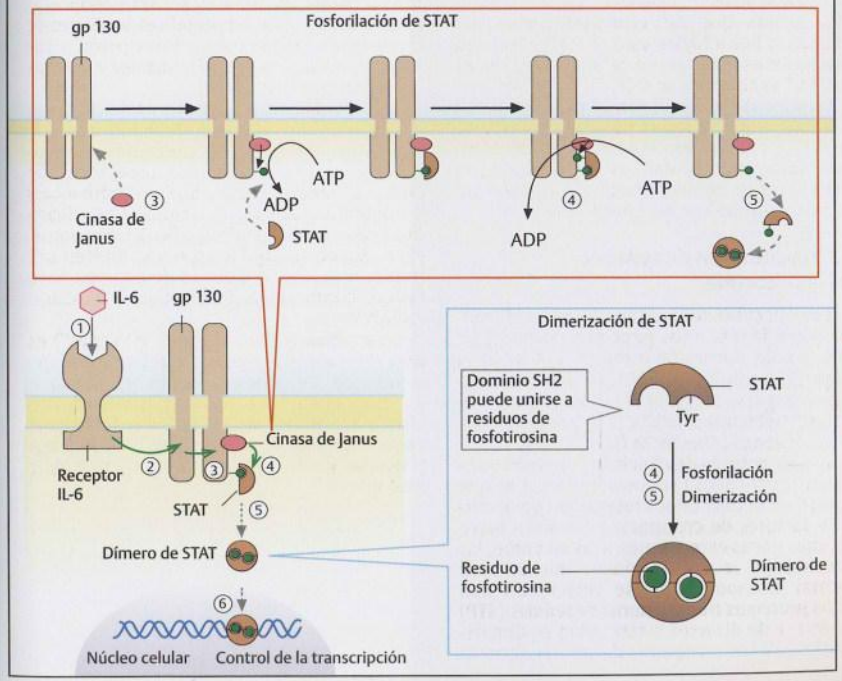
La actividad de los receptores de citocinas finaliza por la acción de *proteinfosfatasas* que separan los residuos de fosfotirosina por procesos hidrolíticos. Algunos receptores de citocina pueden perder por proteólisis sus dominios extracelulares de unión por ligandos (no se muestra en el gráfico). Estos dominios aparecen en la sangre y compiten allí para unirse a las moléculas de citocina. Esto reduce la concentración efectiva de citocinas en la sangre.

La **anafilaxia** ("tormenta de citocinas") es una reacción generalizada del sistema inmunitario. Se produce como respuesta a inmunogenes para secretar masivamente citocinas inflamatorias de los macrófagos, especialmente de IL-1, IL-6 y TNF. Pueden provocar un shock circulatorio y producir múltiples fallas orgánicas.

A. Citocinas

Citocina	Acciones
proinflamatorias	
Interleucina 1 (IL-1) Il-6, factor de necrosis tumoral α (TNFα)	Ejerce como mediador de la respuesta inmunitaria innata en caso de inflamaciones y heridas: Libera mediadores, induce proteínas de fase aguda, produce fiebre, estimula las células B y T.
antiinflamatorias	
IL-4, IL-6, Il-10, IL-11, IL-13	Restringe y limita localmente la defensa inmunitaria e inflamaciones
inmunomoduladoras	
IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9	Estimula la diferenciación de células T, incrementa la producción de IgE a través de linfocitos B
virostáticas	
Interferón α (IFN α), IFN β, IFN γ	Inhibe la proliferación de virus: induce la degradación de RNA, interrumpe la biosíntesis de proteínas y estimula la apoptosis de células afectadas por virus.
quimiotácticas	
IL-8	Capta neutrófilos
estimuladoras del crecimiento	
Eritropoyetina (Epo)	Favorece la formación de eritrocitos
Granulocitos/Macrófagos-factores estimulantes de colonias	Estimula la formación de granulocitos y macrófagos de células madre mieloides

B. Transducción de señales de las citocinas



Crecimiento y desarrollo

Ciclo celular I

Todas las células del cuerpo se generan por división celular. Este proceso se puede subdividir en el crecimiento celular, la duplicación de los componentes como el DNA y los orgánulos y la división propiamente dicha. En cada segundo, en un adulto se dividen varios millones de células.

A. Ciclo celular

Las *células proliferativas* realizan un ciclo de división (ciclo celular), que en un cultivo de células de mamíferos tiene una duración de alrededor de 24 horas. El ciclo se divide en cuatro fases distintas, las **fases G_1, S, G_2 y M**, que se producen en este orden.

Las *células diferenciadas*, en cambio, se dividen muy rara vez o no se dividen. Éstas abandonan la fase G_1 y se encuentran en un estado *quiescente*, la llamada **fase G_0**, en la que pueden permanecer por tiempo indefinido. Sin embargo, bajo influencia de **señales mitóticas** (factores de crecimiento, citocinas, oncovirus, entre otros) algunas células quiescentes pueden volver a la **fase G_1** y, luego de pasar un *punto de control* (véase más adelante), pueden comenzar la división celular. Durante la **fase S** se duplica el DNA (p. 238) y se forma cromatina nueva. Luego sigue la **fase G_2**, en la que se prepara la mitosis. En esta fase, por ejemplo, se sintetiza tubulina para el aparato fusiforme. En la breve **fase M**, particularmente llamativa por su aspecto morfológico, se separan las cromátides (= *mitosis*) y se producen dos células hijas (= *citocinesis*). Las fases M y S están separadas por segmentos que se denominan **fases G_1 y G_2** (del inglés "*gap*", que significa intervalo). En la fase G_1, cuya duración es variable, la célula crece por síntesis de nuevos componentes celulares. En la fase G_2 se prepara la mitosis.

Las fases G_1, G_0, S y G_2 en conjunto se denominan **interfase**, que en el ciclo celular se va alternando con la breve **fase M**.

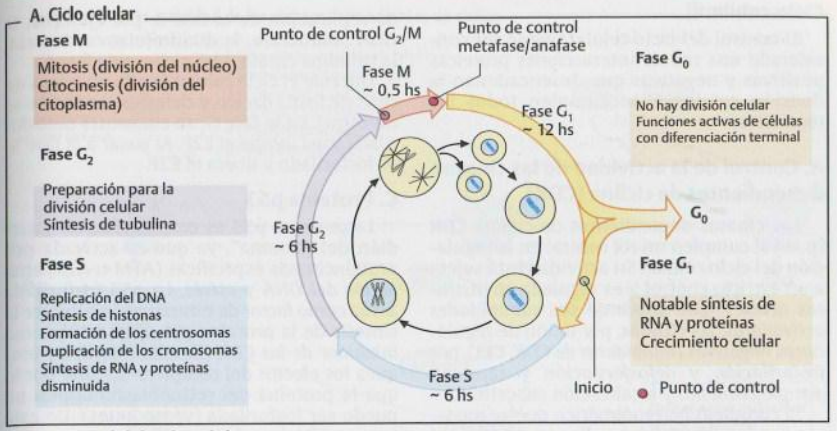
Las células del cuerpo se dividen con diferente frecuencia. Las *células nerviosas* y las *células musculares* normalmente no se dividen (existen excepciones). Se encuentran permanentemente en la fase G_0. Las células de otros tejidos y órganos se dividen en forma infrecuente, pero pueden ser estimuladas para dividirse por factores de crecimiento (p. ej. los *hepatocitos*). En cambio, las *células espermáticas* y de la *médula ósea*, así como las células de la *piel* y del *tracto digestivo* se dividen en forma rápida y regular.

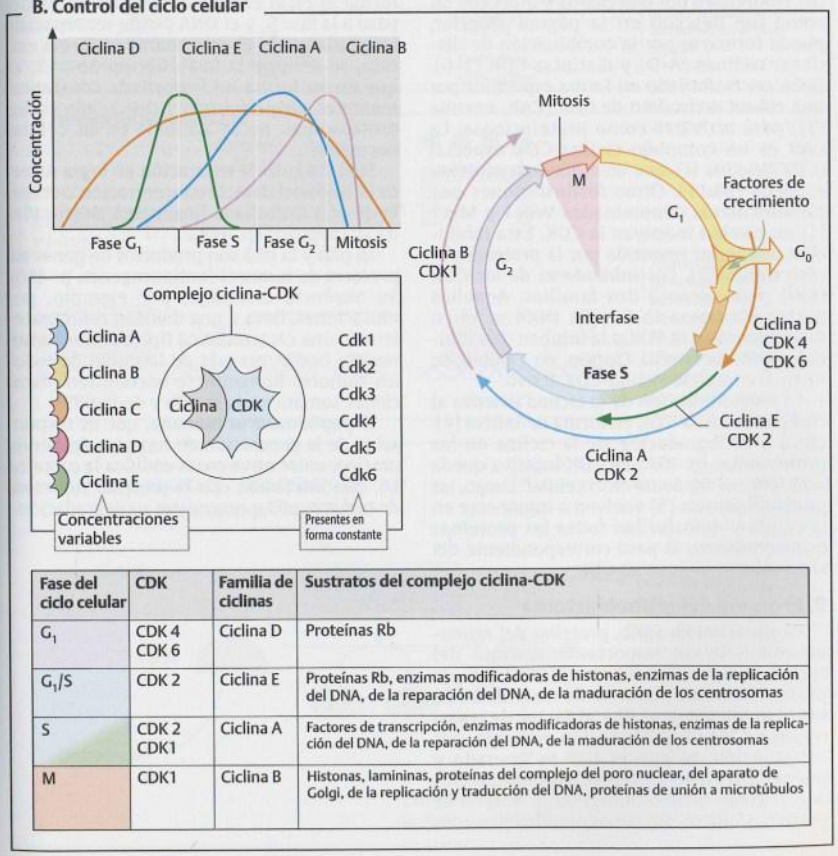
Para la regulación del ciclo celular existen **puntos de control** (*checkpoints*) en los que la célula decide si continúa con el ciclo celular o no. En el punto de control de **inicio** en la fase G_1 tardía se decide si el ciclo celular puede realizarse o no. El **punto de control G_2/M** al final de la fase G_2 permite que ocurra la mitosis y el **punto de control metafase/anafase** durante la fase M permite el comienzo de la citocinesis.

B. Control del ciclo celular

El transcurso del ciclo celular es controlado por una familia de *cinasas dependientes de ciclina* (**CDK 1-6**). Éstas son *proteincinasas Ser/Thr específicas*, que para activarse deben unir una proteína activadora de la familia de las **ciclinas** (ciclinas **A-D**). Mientras que las CDK están presentes en forma constante durante el ciclo celular, la concentración de ciclinas fluctúa (arriba a la izquierda) porque son sintetizadas según la fase del ciclo celular y rápidamente degradadas en los proteasomas luego de ser ubiquitinizadas (p. 162). De esta forma, una CDK sólo puede estar activa si está presente su ciclina correspondiente. Existen otros mecanismos que se encargan de un control adicional de la actividad de las proteincinasas y de los complejos ciclina-CDK (p. 446). Existen diferentes combinaciones de *complejos ciclina-CDK* típicas de cada fase del ciclo celular. Cada uno de estos complejos tiene proteínas específicas como sustrato, cuya función y estructura es regulada por fosforilación y defosforilación (cuadro). Entre los sustratos de los complejos ciclina-CDK cuentan proteínas nucleares como factores de transcripción, inhibidores de factores de transcripción y una serie de enzimas nucleares que modifican la cromatina y el DNA, pero también proteínas del aparato de Golgi y de los centrosomas.

Con ayuda de los complejos ciclina-CDK es posible atravesar los tres puntos de control. En caso contrario, se detendría el ciclo celular. Estos puntos de control se encargan de que la célula tenga tamaño suficiente, el DNA esté intacto, y que los pasos anteriores del ciclo se hayan completado.





Fase del ciclo celular	CDK	Familia de ciclinas	Sustratos del complejo ciclina-CDK
G_1	CDK 4 CDK 6	Ciclina D	Proteínas Rb
G_1/S	CDK 2	Ciclina E	Proteínas Rb, enzimas modificadoras de histonas, enzimas de la replicación del DNA, de la reparación del DNA, de la maduración de los centrosomas
S	CDK 2 CDK1	Ciclina A	Factores de transcripción, enzimas modificadoras de histonas, enzimas de la replicación del DNA, de la reparación del DNA, de la maduración de los centrosomas
M	CDK1	Ciclina B	Histonas, lamininas, proteínas del complejo del poro nuclear, del aparato de Golgi, de la replicación y traducción del DNA, proteínas de unión a microtúbulos

Ciclo celular II

El control del ciclo celular puede ser considerado una red de interacciones proteicas positivas y negativas que desencadenan la división celular si se cumplen todos los requisitos.

A. Control de la actividad de las cinasas dependientes de ciclina (CDK)

Las cinasas dependientes de ciclina **CDK** (p. 444) cumplen un rol central en la regulación del ciclo celular. Su actividad está sujeta a un estricto control y es regulada en distintos niveles: por unión de sus *subunidades activadoras*, las **ciclinas**, por unión de reguladores negativos (*inhibidores de CDK*, **CKI**), por *fosforilación* y *defosforilación* y también por plegamiento y localización subcelular.

El complejo heterodimérico que se muestra, compuesto por una ciclina y una CDK, tal como fue descrito en la página anterior, puede formarse por la combinación de distintas ciclinas (A-D) y distintas CDK (1-6). Debe ser fosforilado en forma específica por una *cinasa activadora de CDK* (**CAK**, enzima [3]) para activarse como proteincinasa. La CAK es un complejo ciclina-CDK especial (CDK7/ciclina H), que contiene una proteína especial (Mat1). Otras fosforilaciones por proteincinasas denominadas **Wee1** y **Myt1** [1] en cambio inactivan la CDK. Esta inhibición puede ser revertida por la *proteinfosfatasa* **Cdc25** [2]. Los *inhibidores de las CDK* (**CKI**) pertenecen a dos familias. Aquellos pertenecientes a la familia **INK4** se unen directamente a la CDK y la inhiben. Los inhibidores de la familia **Cip/Kip**, en cambio, se unen al complejo ciclina-CDK activo.

La *ubiquitinización* de la ciclina inactiva al complejo ciclina-CDK en forma definitiva [4]. Lleva a la degradación de la ciclina en los proteasomas (p. 162). La CDK inactiva queda atrás para el siguiente ciclo celular. Luego, las *proteinfosfatasas* [5] vuelven a imponerse en la célula y defosforilan todas las proteínas que pertenecen al paso correspondiente del ciclo celular, incluso las CDK.

B. Proteína del retinoblastoma

La **proteína Rb** (pRb, *proteína del retinoblastoma*) es un importante sustrato del complejo G_1/S-CDK. En las fases G_0 y G_1 la pRb se encuentra en forma no fosforilada. En estas condiciones se une al **factor de transcripción E2F** y lo bloquea. Sin embargo, por fosforilación de pRb el E2F es liberado y puede, a través de elementos regulatorios de sus genes blanco, aumentar la síntesis de proteínas que se requieren para los procesos de replicación de la fase S, por ejemplo, la DNA polimerasa, la dihidrofolato reductasa, la timidina cinasa y las ciclinas de fase S.

Durante el ciclo celular la pRb atraviesa un ciclo de fosforilación y defosforilación (no se muestra). En la fase G_1 se encuentra defosforilada y así inhibe el E2F. Al pasar a la fase S_1 es fosforilado y libera el E2F.

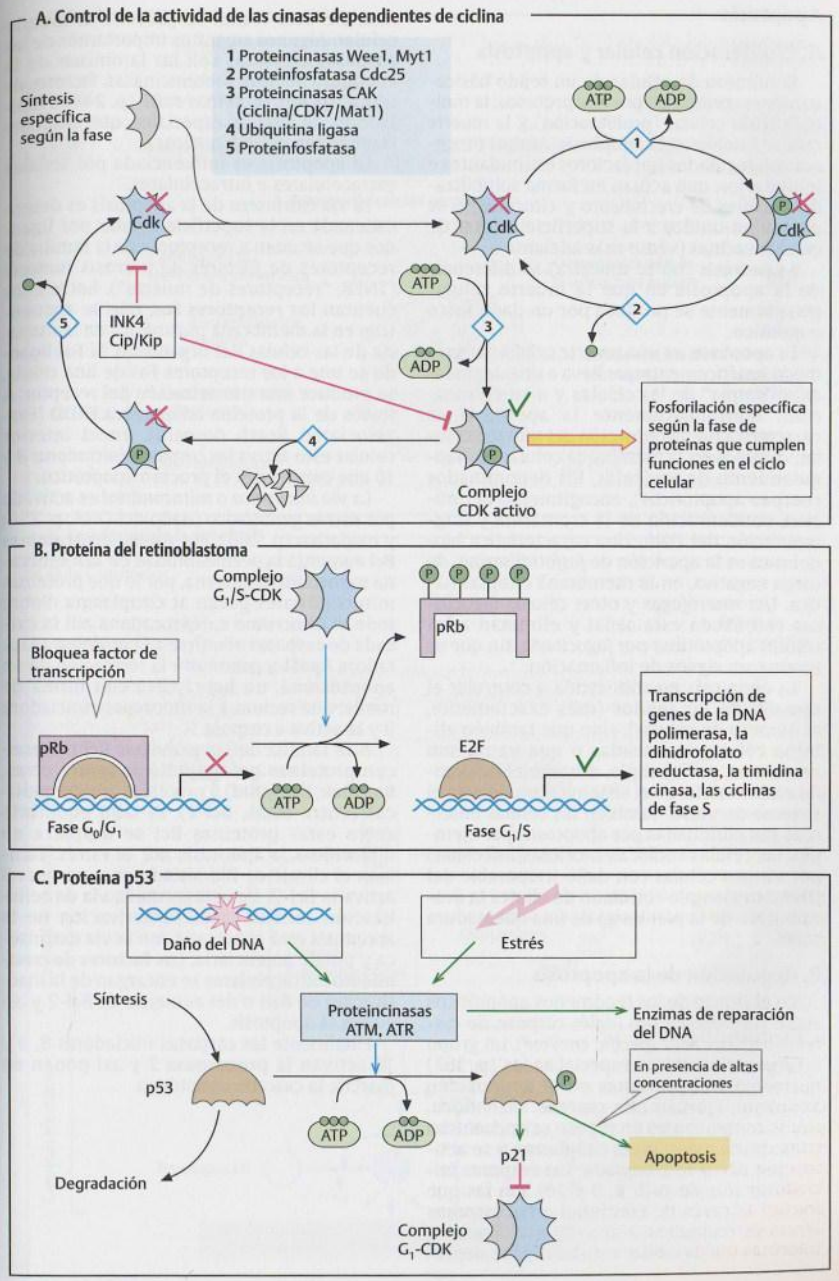
C. Proteína p53

La **proteína p53** es considerada el "guardián del genoma", ya que es activada por proteincinasas específicas (ATM o ATR) ante *daños del DNA* y *estrés*. La p53 fosforilada actúa como *factor de transcripción* e induce la síntesis de la **proteína p21**. Esta actúa como *inhibidor de las CDK* (familia Cip/Kip) y bloquea los efectos del complejo G_1-CDK, por lo que la proteína del retinoblastoma **pRb** no puede ser fosforilada (véase antes). De esta forma el ciclo celular se detiene antes del paso a la fase S_1 y el DNA puede ser reparado tranquilamente. Si esto ocurre en forma exitosa, se revierte la fosforilación de p53. Ya que en su forma no fosforilada constantemente es *ubiquitinizada* y degradada en los proteasomas, no se acumula en las células normales.

Si el sistema de reparación no logra revertir el daño del DNA, la concentración creciente de p53 fosforilada finalmente desencadena la apoptosis (p. 448).

La pRb y la p53 son productos de **genes supresores de tumores** (antioncogenes, p. 450). Su ausencia compleja, por ejemplo, por mutaciones, lleva a una división celular acelerada, una característica típica de los tumores. De hecho, en más de la mitad de todos los tumores humanos se encuentran *mutaciones* somáticas de la pRb y de la p53.

El **papilomavirus humano**, que es responsable de la generación de tumores del cérvix uterino, entre otras cosas codifica la proteína E6, que interactúa con la *proteína supresora de tumores p53* y promueve su degradación.



Apoptosis

A. Proliferación celular y apoptosis

El número de células de un tejido básicamente es controlado por dos procesos, la multiplicación celular (**proliferación**) y la *muerte celular fisiológica*, la **apoptosis**. Ambos procesos son regulados por factores estimulantes e inhibitorios, que actúan en forma solubilizada (*factores de crecimiento* y *citocinas*) o se presentan unidos a la superficie celular de células vecinas (véase más adelante).

La **necrosis** (no se muestra) se diferencia de la apoptosis en que la muerte celular generalmente se produce por un daño físico o químico.

La **apoptosis** es una *muerte celular programada genéticamente* que lleva a una degradación "limpia" de las células y a su eliminación. Morfológicamente la apoptosis se caracteriza por la reducción del tamaño celular, cambios en la membrana celular (estrangulamiento de vesículas, los denominados cuerpos apoptóticos), encogimiento del núcleo, condensación de la cromatina y fragmentación del DNA. Una característica bioquímica es la aparición de *fosfatidilserina*, de carga negativa, en la membrana citoplasmática. Los *macrófagos* y otras células fagocíticas reconocen esta señal y eliminan a las células apoptóticas por *fagocitosis*, sin que se produzcan signos de inflamación.

La apoptosis no sólo ayuda a controlar el tamaño de los tejidos (más exactamente, el número de células), sino que también elimina células indeseadas o que ya no son necesarias, por ejemplo, durante el desarrollo embrionario, en el sistema inmune o en el sistema nervioso. También las células enfermas son eliminadas por apoptosis, por ejemplo, las células tumorales, células infectadas por virus o células con daño irreparable del DNA. Un ejemplo cotidiano de ello es la descamación de la piel luego de una quemadura solar.

B. Regulación de la apoptosis

En el centro de los fenómenos apoptóticos están las *caspasas* (en inglés *caspase*, de *cysteine aspartic acid specific enzyme*), un grupo de *cisteína proteasas* especializadas (p. 162) que degradan proteínas en el aminoácido aspartato. Forman una *cascada enzimática*, cuyos componentes en reposo se encuentran como *procaspasas* en el citoplasma y se activan por *proteólisis limitada*. Las *caspasas iniciadoras* (caspasas 2, 8, 9 y 10) son las que inician la cascada. Controlan a las *caspasas efectoras* (caspasas 3, 6 y 7), que atacan a importantes proteínas celulares y las degradan. De esta forma se provoca la muerte celular. Algunos sustratos importantes de las caspasas efectoras son las lamininas de la envoltura nuclear, proteincinasas, factores de transcripción, proteínas snRP (p. 244) e inhibidores de DNasas especiales, que entonces fragmentan el DNA nuclear.

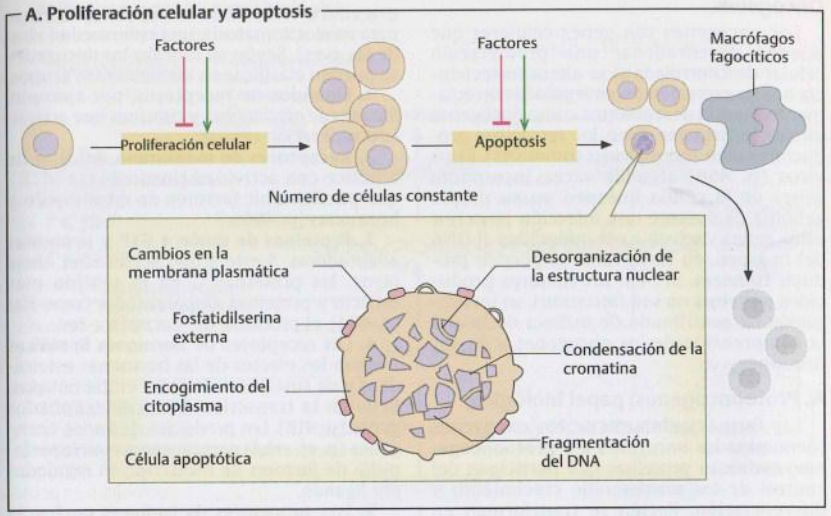
La apoptosis es influenciada por señales extracelulares e intracelulares.

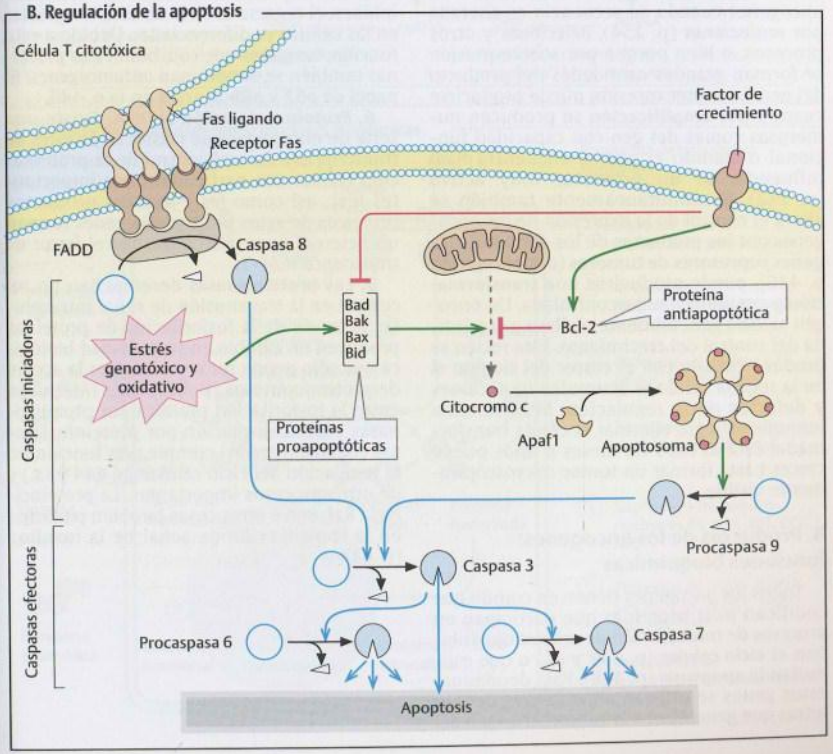
La *vía extrínseca* de la apoptosis es desencadenada en la superficie celular por ligandos que se unen a receptores de la familia de receptores de *factores de necrosis tumoral* (TNFR, "receptores de muerte"). Entre ellos cuentan los **receptores Fas**, que se encuentran en la membrana plasmática de la mayoría de las células del organismo. Si **Fas ligando** se une a los receptores Fas de una célula, se produce una trimerización del receptor. A través de la proteína adaptadora **FADD** (Fas-associated death domain), en el interior celular esto activa las *caspasas iniciadoras 8* y *10* que comienzan el proceso apoptótico.

La *vía intrínseca* o *mitocondrial* es activada por **estrés** genotóxico (daño del DNA, p. 254) y oxidativo (p. 288). Por medio de **proteínas Bcl** aumenta la permeabilidad de la membrana mitocondrial externa, por lo que proteínas mitocondriales pasan al citoplasma. Sobre todo el **Citocromo c** desencadena allí la cascada de caspasas al unirse a la proteína adaptadora **Apaf1** y promueve la formación de un **apoptosoma**, un heptámero con forma de rueda, que recluta a la procaspasa iniciadora 9 y la activa a *caspasa 9*.

A la familia de las **proteínas Bcl** pertenecen proteínas proapoptóticas (entre otras, **Bad**, **Bak**, **Bax** y **Bid**) y proteínas antiapoptóticas (entre otras, **Bcl-2**). El lábil equilibrio entre estas proteínas Bcl se desplaza en dirección a la apoptosis por el *estrés*. También el clivaje de Bid a **tBid** por la caspasa 8 activa la Bcl-2. De esta forma la vía de señalización intrínseca de la activación de la apoptosis está conectada con la vía extrínseca y puede potenciarla. Los **factores de crecimiento** extracelulares se encargan de la inactivación de Bad o del aumento de Bcl-2 y así evitan la apoptosis.

Finalmente las caspasas iniciadoras 8, 9 y 10 activan la **procaspasa 3** y así ponen en marcha la cascada apoptótica.





Oncogenes

Los oncogenes son genes *celulares* que pueden desencadenar una proliferación celular descontrolada si se altera su secuencia o si su expresión no es regulada correctamente. Fueron descubiertos como oncogenes virales (*oncogenes v*) en los retrovirus productores de tumores (virus tumorales). Estos virus (p. 456) algunas veces incorporan genes de la célula huésped en su propio genoma. Si durante una infección posterior estos genes vuelven a ser integrados al DNA del huésped, en casos raros se pueden producir tumores. Si bien los tumores producidos por virus no son frecuentes, su investigación ha contribuido de manera decisiva a la comprensión de los oncogenes y de sus funciones.

A. Protooncogenes: papel biológico

Las formas celulares de los oncogenes (denominados *oncogenes c* o **protooncogenes**) codifican proteínas que participan del control de los procesos de crecimiento y diferenciación. Recién se transforman en oncogenes cuando su secuencia es alterada por *mutaciones* (p. 254), *deleciones* y otros procesos, o bien porque por *sobreexpresión* se forman grandes cantidades del producto del gen. La sobreexpresión puede producirse cuando por **amplificación** se producen numerosas copias del gen con capacidad funcional o cuando el gen se encuentra bajo influencia de un promotor muy activo (p. 242). Si simultáneamente también se altera el control de la expresión de los oncogenes por los productos de los denominados **genes supresores de tumores** (*antioncogenes*, p. 446), puede producirse una **transformación** y proliferación descontrolada. Un oncogén aislado generalmente no lleva a la pérdida del control del crecimiento. Ésta recién se produce cuando con el correr del tiempo si en la misma célula se acumulan mutaciones y defectos de la regulación. Si el sistema inmune no logra eliminar la célula transformada, ésta al cabo de meses o años puede crecer hasta formar un **tumor** microscópicamente visible.

B. Productos de los oncogenes: funciones bioquímicas

Todos los oncogenes tienen en común que codifican para proteínas que participan en *procesos de transducción de señales* que inhiben el **ciclo celular** (p. 444 y ss.) o que estimulan la **apoptosis** (p. 448). Para denominar estos genes se utilizan abreviaturas de tres letras que generalmente indican el origen del gen viral y se escriben en cursiva (p. ej., *myc* para mielocitomatosis, una enfermedad viral de las aves). Según su función los oncogenes se pueden clasificar en los siguientes grupos.

1. Ligandos de receptores, por ejemplo, *factores de crecimiento* y *citocinas* que activan la proliferación celular.

2. Receptores de membrana del tipo de 1 hélice con actividad tirosincinasa (RTK), que pueden unir factores de crecimiento y hormonas (p. 400).

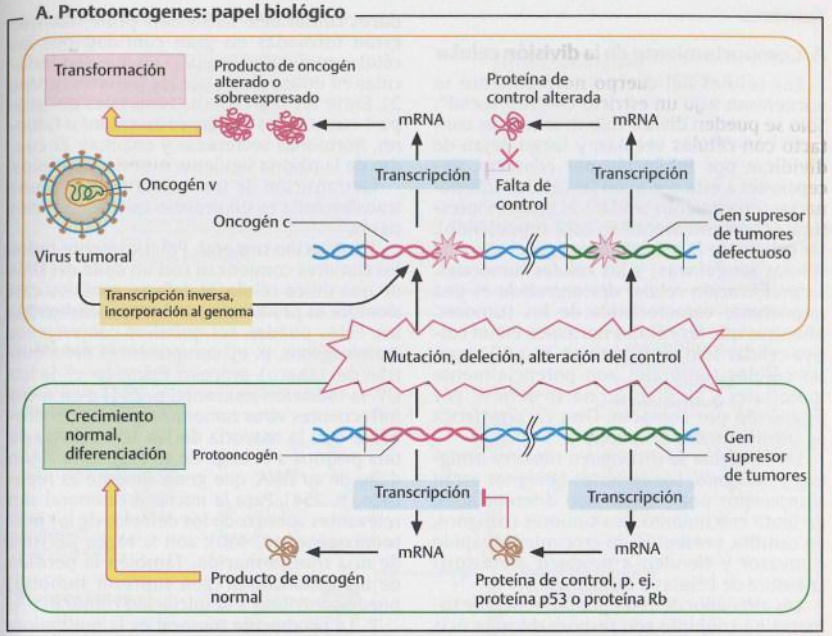
3. Proteínas de unión a GTP y proteínas adaptadoras. A este grupo pertenecen, entre otros, las proteínas G en el sentido más estricto y proteínas emparentadas como Ras (p. 404), el producto del oncogén *c-ras*.

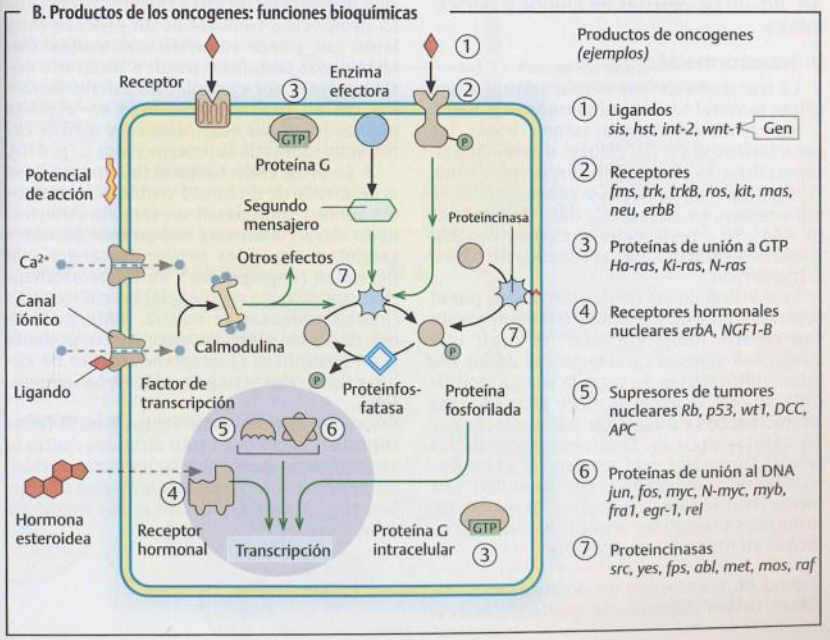
4. Los receptores de **hormonas lipofílicas** median los efectos de las hormonas esteroideas y de sustancias de señal emparentadas. Regulan la transcripción de determinados genes (p. 418). Los productos de varios oncogenes (p. ej. *erbA*) pertenecen a esta superfamilia de *factores de transcripción regulados por ligando*.

5. Los **supresores de tumores nucleares** inhiben el regreso al ciclo de división celular en las células ya diferenciadas. Debido a esta función, los genes que codifican estas proteínas también se denominan *antioncogenes*. El papel de **p53** y **pRb** se trata en la p. 446.

6. Proteínas de unión al DNA. Existe una serie de oncogenes que codifican *factores de transcripción*. Para el control de la proliferación celular son particularmente importantes *myc*, así como *fos* y *jun*. Los productos proteicos de estos últimos dos genes forman un heterodímero que constituye el *factor de transcripción AP-1*.

7. Las **proteincinasas** desempeñan un rol central en la transmisión de señal intracelular. A través de la fosforilación de proteínas producen un cambio en su actividad biológica que sólo puede ser revertido por la acción de *proteinfosfatasas* (p. 410). Este interjuego entre la fosforilación proteica por proteincinasas y desfosforilación por proteinfosfatasas (*interconversión*) cumple una función en la regulación del ciclo celular (p. 444 y ss.) y de otros procesos importantes. La proteincinasa Raf, entre otras cosas también participa en la transducción de señal de la insulina (p. 428).





Tumores

A. Comportamiento de la división celular

Las células del cuerpo normalmente se encuentran bajo un estricto control "social": Sólo se pueden dividir mientras tengan contacto con células vecinas, y luego dejan de dividirse por *inhibición por contacto*. Excepciones a esta regla son las células embrionarias (crecimiento tisular), el epitelio intestinal (constantemente se está reponiendo), las células de la médula ósea (generación de células sanguíneas) y las **células tumorales**. La *proliferación celular descontrolada* es una importante característica de los tumores. Mientras que las células normales en un cultivo celular sólo se dividen de 20 a 60 veces, las células tumorales son potencialmente inmortales y su división no se detiene por inhibición por contacto. Otra característica es la *resistencia a la apoptosis*.

En medicina se distinguen *tumores benignos* y *malignos*. Los tumores benignos están compuestos por células bien diferenciadas, de lento crecimiento. Los tumores malignos, en cambio, presentan un crecimiento rápido e invasor y tienden a producir *metástasis* (siembra de células a distancia).

Los alrededor de 100 tipos diferentes de tumores en conjunto son responsables de más del 20% de las muertes en Europa y Norteamérica.

B. Transformación

La transición de una célula normal a una célula tumoral se denomina **transformación**.

Las *células normales* tienen todas las características de las células diferenciadas, especializadas en una función determinada. Su división está inhibida y generalmente se encuentran en la fase G_0 del ciclo celular (p. 444). Su aspecto externo es muy variable y está determinado por un citoesqueleto bien estructurado.

La división de las *células tumorales*, por el contrario, no está inhibida y frecuentemente son células indiferenciadas, es decir que adoptaron algunas características de las células embrionarias. Su superficie está modificada, lo que se expresa sobre todo por una alteración de la inhibición por contacto por las células vecinas. El citoesqueleto de las células tumorales está reestructurado y frecuentemente reducido, lo que le confiere una forma redondeada. Los núcleos de las células tumorales pueden ser atípicos en cuanto a su forma, su número o su tamaño.

Para el diagnóstico de determinados tumores tienen importancia clínica los **marcadores tumorales**. Éstos son proteínas que están formadas en gran cantidad por las células tumorales (grupo 1) o que son inducidas en otras células por los tumores (grupo 2). Entre los marcadores tumorales del grupo 1 cuentan los *antígenos asociados a tumores*, hormonas secretadas y enzimas. El cuadro de la página siguiente muestra ejemplos.

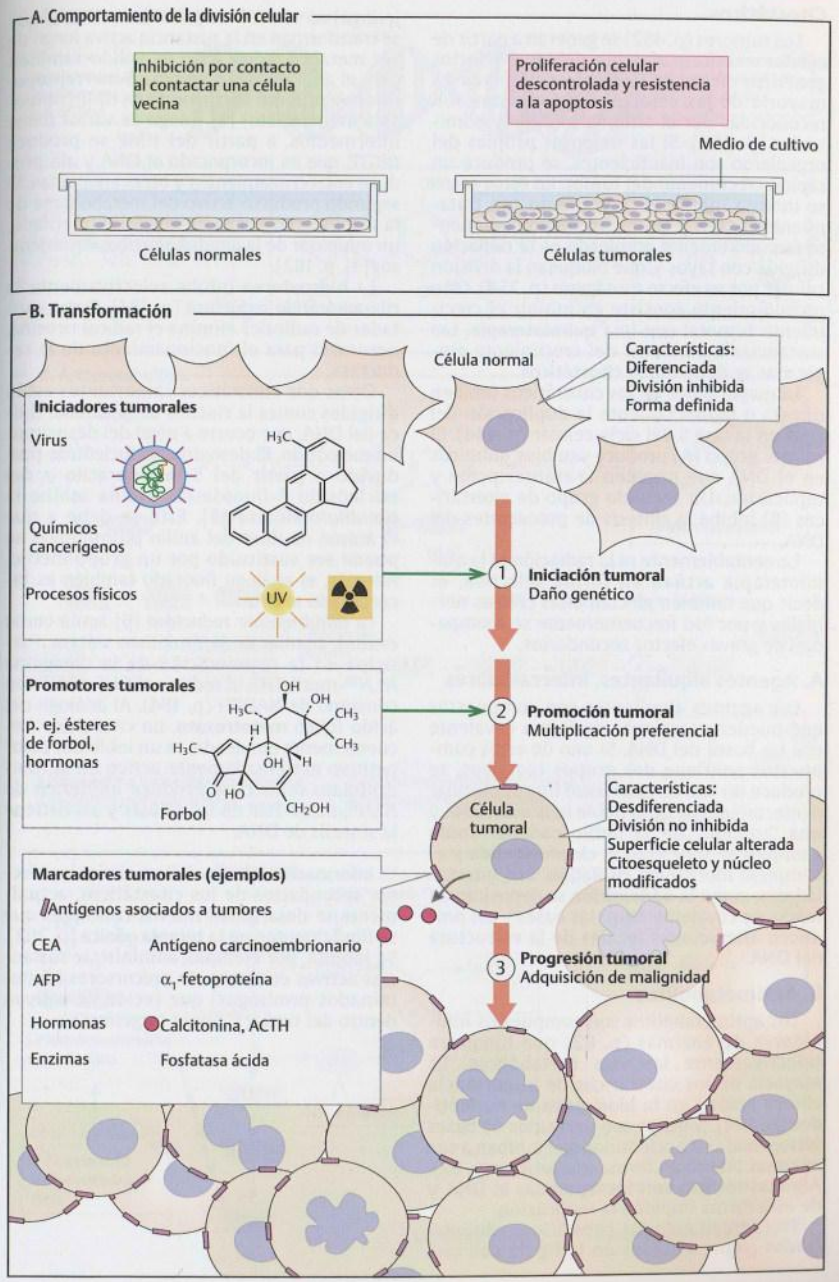
La transición de una célula normal a una transformada es un proceso que tiene varios pasos.

1. Iniciación tumoral. Prácticamente todos los tumores comienzan con un *daño del DNA* de una única célula. El defecto genético casi siempre es producido por factores ambientales. Éstos pueden ser *químicos cancerígenos* (*carcinógenos*, p. ej. componentes del alquitrán del tabaco), *procesos físicos* (p. ej. la luz UV, la radiación ionizante, p. 254) o en casos infrecuentes *virus tumorales* (p. 456). Es probable que la mayoría de las 10^{14} células de una persona a lo largo de su vida sufra algún daño de su DNA, que generalmente es reparado (p. 254). Para la iniciación tumoral son relevantes sobre todo los defectos de los **protooncogenes** (p. 450); son la razón decisiva de una *transformación*. También la pérdida de un **antioncogén** (gen supresor tumoral) puede contribuir a la iniciación tumoral.

2. La **promoción tumoral** es la *multiplicación preferencial* de una célula transformada. La promoción tumoral es un proceso muy lento que puede requerir varios años. Determinadas sustancias pueden acelerarlo notablemente, por ejemplo, los *ésteres de forbol*. Se encuentran presentes en algunas plantas (p. ej. las euforbiáceas) y actúan como activadores de la proteincinasa C (p. 410).

3. La **progresión tumoral** finalmente lleva al *desarrollo* de un tumor visible. Si los tumores sólidos sobrepasan un tamaño determinado desarrollan una red propia de vasos sanguíneos que les provee la sangre que necesitan (*angiogénesis*). En la *metastatización* cumplen un rol esencial las colagenasas (metaloproteasas de matriz, MMP, p. 354), que degradan el tejido conectivo circundante y así posibilitan el desprendimiento de células tumorales y su paso al torrente circulatorio.

Existen nuevos tratamientos para la lucha contra el cáncer que están dirigidos contra la angiogénesis tumoral y la metastatización. En determinadas formas de leucemia se inhiben tirosincinasas específicas por medio de inhibidores.



Citostáticos

Los tumores (p. 452) se generan a partir de células transformadas, que debido a defectos genéticos crecen en forma descontrolada. La mayoría de las células transformadas son reconocidas por el sistema inmune y eliminadas (p. 304). Si las defensas propias del organismo son insuficientes, se produce un rápido crecimiento del tumor. En estos casos se intenta inhibir el crecimiento con tratamientos físicos y químicos. Un procedimiento frecuentemente empleado es la **radiación** dirigida con rayos γ, que bloquean la división celular por su efecto mutágeno (p. 254). Otro procedimiento consiste en inhibir el crecimiento tumoral con una **quimioterapia**. Las sustancias inhibidoras del crecimiento empleadas se denominan **citostáticos**.

La mayor parte de los citostáticos inhiben directa o indirectamente la duplicación del DNA en la fase S del ciclo celular (p. 444). El primer grupo (**A**) produce cambios químicos en el DNA que impiden la transcripción y replicación. Un segundo grupo de citostáticos (**B**) inhibe la síntesis de precursores del DNA.

Lamentablemente ni la radiación ni la quimioterapia actúan en forma selectiva, es decir que también afectan a las células normales y por eso frecuentemente se acompañan de graves efectos secundarios.

A. Agentes alquilantes, intercaladores

Los agentes alquilantes son compuestos que pueden reaccionar en forma covalente con las bases del DNA. Si uno de estos compuestos contiene *dos* grupos reactivos, se produce un *entrecruzamiento* intramolecular o intermolecular de la doble hélice del DNA y una "torción" de la doble cadena. Como ejemplos se muestran la **ciclofosfamida** y el complejo inorgánico **cisplatino**. Los intercaladores, como la **adriamicina** se depositan en forma no covalente entre las bases y así producen alteraciones locales de la estructura del DNA.

B. Antimetabolitos

Los antimetabolitos son compuestos inhibidores de enzimas (p. 82) que bloquean selectivamente las vías metabólicas. La mayoría de los citostáticos de importancia clínica actúan en la **biosíntesis de nucleótidos** (p. 184). Muchos son derivados de bases nitrogenadas o nucleótidos que inhiben a sus enzimas blanco en forma *competitiva* (p. 82). Algunas incluso son incorporadas al DNA y de esta forma impiden la replicación.

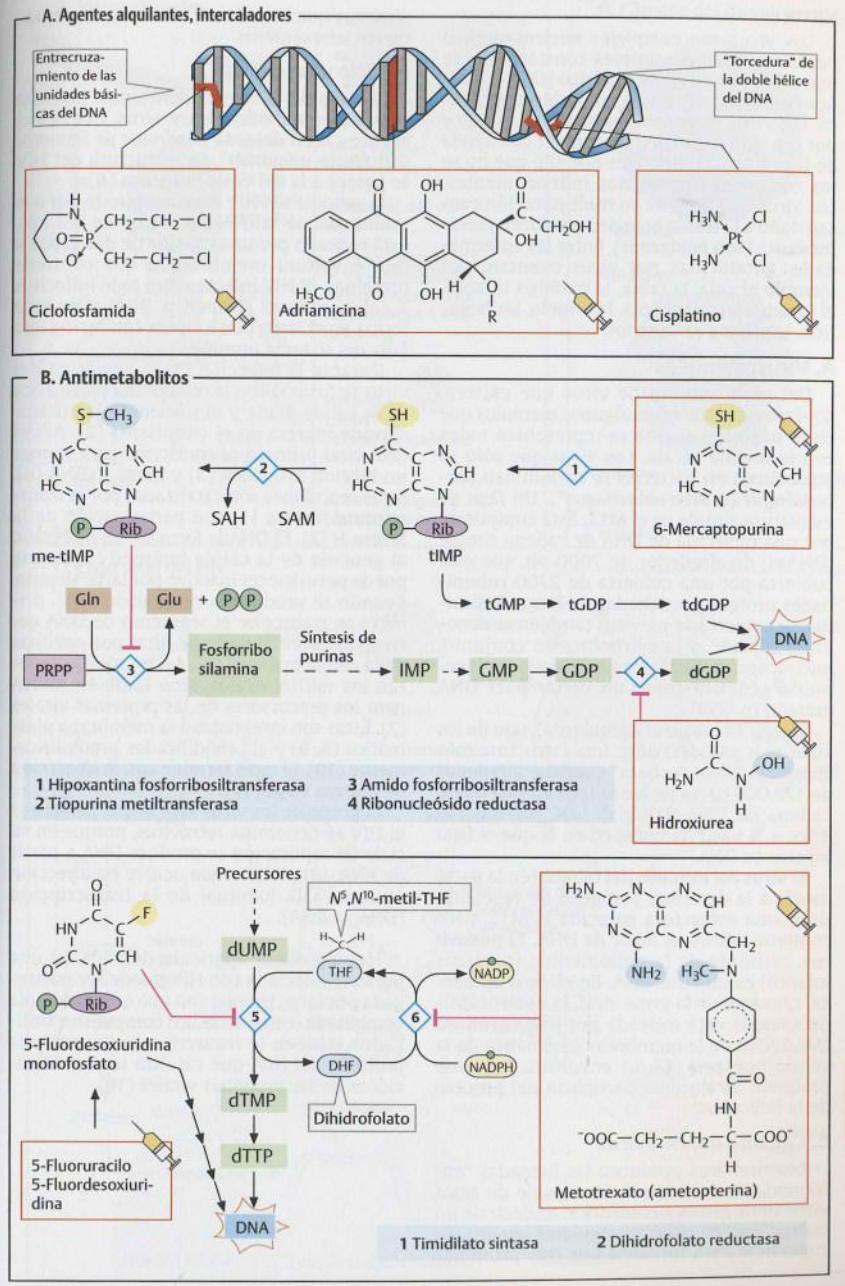
Frecuentemente los citostáticos administrados (representados en la figura con una jeringa) no son activos por sí mismos sino que se transforman en la sustancia activa luego de ser metabolizados. Esto es válido también para el análogo de la adenina **6-mercaptopurina** que primero se convierte en tIMP (tioinosina monofosfato) [1]. Luego de varios pasos intermedios, a partir del tIMP se produce tdGTP, que es incorporado al DNA y allí produce entrecruzamientos y otras anomalías. El segundo producto activo del metabolismo de la 6-mercaptopurina es el tIMP S-metilado, un inhibidor de la *amidofosforribosiltransferasa* ([3], p. 182).

La **hidroxiurea** inhibe selectivamente la *ribonucleótido reductasa* (p. 184). Como captador de radicales elimina el radical tirosina, necesario para el funcionamiento de la reductasa.

Otros dos citostáticos importantes están dirigidos contra la síntesis de la timina, típica del DNA, que ocurre a nivel del desoximononucleótido. El desoximononucleótido producido a partir del **5-fluorouracilo** o del nucleósido 5-fluordesoxiuridina inhibe la *timidilato sintasa* [5]. Esto se debe a que el átomo de flúor del anillo pirimidínico no puede ser sustituido por un grupo metilo. Además, el análogo fluorado también es incorporado al DNA.

La *dihidrofolato reductasa* [6] actúa como enzima auxiliar de la timidilato sintasa. Participa en la regeneración de la coenzima N^5,N^{10}-metil-THF, al reducir el DHF a THF con consumo de NADPH (p. 184). Al análogo del ácido fólico **metotrexato**, un citostático frecuentemente empleado, es un inhibidor competitivo extremadamente activo de la dihidrofolato reductasa. Produce un déficit de N^5,N^{10}-metil-THF en las células y así detiene la síntesis de DNA.

Información adicional. Para aliviar los efectos secundarios de los citostáticos, actualmente se desarrollan nuevos conceptos que se fundamentan en la **terapia génica** (p. 262). Se intenta, por ejemplo, administrar sustancias activas en forma de precursores (denominados prodrogas) que recién se activan dentro del tumor ("*tumor targeting*").



Virus

Los virus son *complejos nucleoproteicos parásitos*. Los más simples constan sólo de una molécula de ácido nucleico (DNA o RNA, nunca ambos) dentro de una cubierta proteica. Los virus *no poseen metabolismo propio* y por eso sólo se pueden reproducir con ayuda de las células huésped. Es por ello que no se los considera organismos independientes. Los virus que durante su multiplicación causan daño a la célula huésped producen enfermedades (son *patógenos*). Entre las enfermedades producidas por virus cuentan, por ejemplo el sida, la rabia, la parálisis infantil, el sarampión, la rubéola, la viruela, las hepatitis, la gripe y los resfríos.

A. Virus: ejemplos

Del gran número de virus que existen, aquí sólo analizaremos algunos ejemplos que en la página siguiente se representan todos con la misma escala. Los virus que sólo se reproducen en bacterias se denominan **bacteriófagos** (o bien sólo "fagos"). Un fago de estructura simple es el **M13**. Está compuesto por una molécula de DNA de cadena simple (DNAss) de alrededor de 7000 pb, que está cubierta por una cubierta de 2700 subunidades proteicas ordenadas en forma helicoidal. La cubierta de un virus también se denomina *cápside*, y la estructura en conjunto, *nucleocápside*. El M13 es empleado en ingeniería genética como un *vector* para DNA extraño (p. 258).

El fago **T4** (abajo a la izquierda), uno de los virus más grandes, tiene una estructura más compleja. En su "cabeza" contiene alrededor de 170.000 pares de bases (pb) en una doble cadena de DNA (DNAds). Las "piernas" se unen a la bacteria huésped en la que el fago inyecta su DNA.

El **virus del mosaico del tabaco** (en la parte media a la derecha), patógeno de vegetales, tiene una estructura parecida al M13, pero contiene ssRNA en lugar de DNA. El **poliovirus**, causante de la poliomielitis (parálisis infantil) es un virus RNA. En el **virus influenza**, causante de la gripe viral, la nucleocápside además está rodeada por una *envoltura* que deriva de la membrana plasmática de la célula huésped (**C**). La envoltura contiene proteínas virales que participan del proceso de la infección.

B. Cápside del rinovirus

Los rinovirus producen las llamadas "enfermedades catarrales". La cápside de estos virus tiene forma *eicosaédrica*, es decir de un cuerpo con 20 caras triangulares iguales. Su superficie está formada por tres proteínas distintas que se ordenan en forma de pentámeros y hexámeros.

C. Ciclo vital del HIV

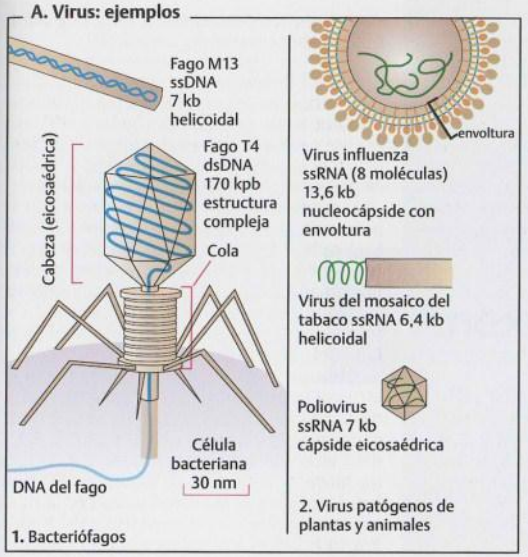
El virus de la inmunodeficiencia humana (*human immunodeficiency virus, HIV*) es el agente causal del **sida** (*síndrome de inmunodeficiencia adquirida*). La estructura del HIV se parece a la del virus influenza (**A**).

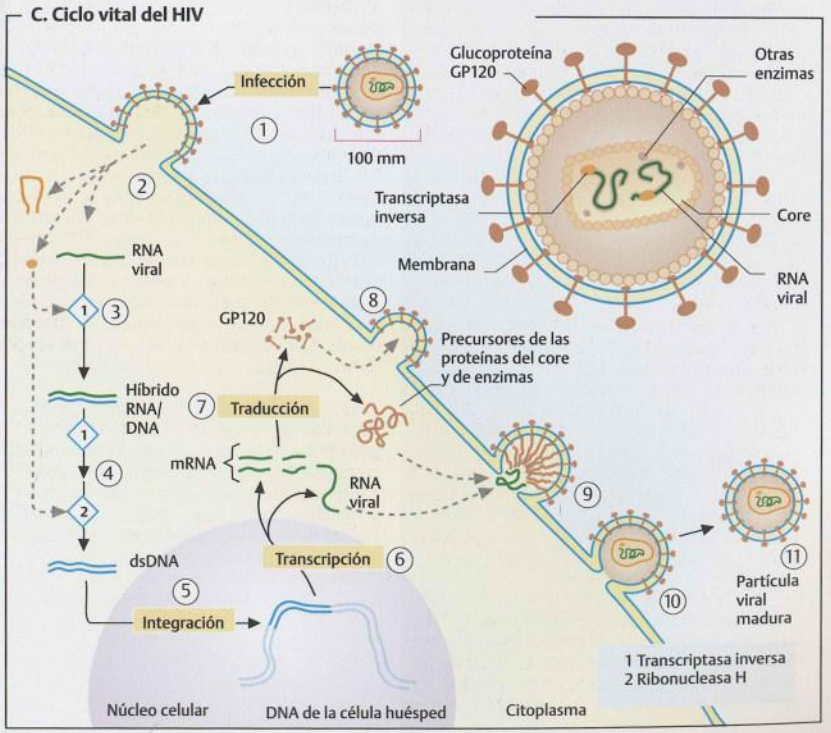
El genoma del HIV está compuesto por dos moléculas de ssRNA (cada una de 9,2 kb). Está rodeado por una cápside de dos capas y una envoltura membranosa que contiene proteínas. El HIV infecta sobre todo linfocitos T colaboradores (*helper*, p. 304) y de esta forma en el largo plazo puede conducir a una falla del sistema inmune.

Durante la infección (**1**) la envoltura del virus se fusiona con la membrana plasmática de la célula diana y el núcleo de la nucleocápside ingresa en el citoplasma (**2**). Allí el RNA viral primero se transcribe para formar un híbrido RNA/DNA (**3**) y luego dsDNA (**4**). Estas reacciones son catalizadas por la *transcriptasa inversa* [1] con participación de la *RNasa H* [2]. El DNAds formado es integrado al genoma de la célula huésped (**5**) donde puede permanecer inactivo por largo tiempo. Cuando se produce la replicación viral, primero se transcribe el segmento de DNA correspondiente al genoma viral por enzimas de la célula huésped (**6**). Así no sólo se generan los ssRNA virales, sino también mRNA para los precursores de las proteínas virales (**7**). Éstas son integradas a la membrana plasmática (**8, 9**) y allí modificadas proteolíticamente (**10**). El ciclo termina con la liberación de nuevos virus (**11**).

El grupo de los virus RNA al que pertenece el HIV se denomina **retrovirus**, porque en su ciclo de replicación se produce DNA a partir de RNA, un proceso que ocurre en dirección opuesta a la habitual de la transcripción (DNA → RNA).

Hoy en día la aparición del sida en una persona infectada con HIV puede ser postergada por largo tiempo con una quimioterapia combinada. Entre otras, los compuestos utilizados inhiben la *transcriptasa inversa* y la *proteasa del HIV*, que cataliza las modificaciones de las proteínas virales (**10**).





Anexo

Abreviaturas de
Aminoácidos p. 51
Nucleobases y nucleósidos p. 65
Monosacáridos p. 31
Receptores nucleares p. 419

A	Absorción
A	Adenosina
AA	Aminoácido
ABC	Proteínas de fijación del ATP (del inglés *ATP-binding cassette*)
ACh	Acetilcolina
ACP	Proteína transportadora de grupos acilo (del inglés *acyl carrier protein*)
ACTH	Hormona adrenocorticotrópica
Ade	Adenina
ADH	Hormona antidiurética = adiuretina = vasopresina
ADP	Adenosín difosfato
AG	Ácido graso
AGE	Productos de glucosilación avanzada (del inglés *advanced glycosylation end products*)
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
Ala	Alanina
ALA	5-Aminolevulinato
ALT	(ALAT, GPT) Alanina aminotransferasa
AMP	Adenosín monofosfato
AMPc	3',5' AMP cíclico
AMPK	Proteincinasa dependiente de AMP
ANP	(ANF) Péptido natriurético auricular = atriopeptina = factor natriurético auricular
APC	Proteína C activada
APP	Proteína precursora amiloide
Arg	Arginina
Asn	Asparagina
Asp	Ácido aspártico
AST	(ASAT, GOT) Aspartato aminotransferasa
ATIII	Antitrombina III
ATP	Adenosín trifosfato
AVP	Arginina vasopresina
b	Bases
Botox	Toxina botulínica
BSE	Encefalopatía espongiforme bovina (del inglés *bovine spongiform encephalopathy*)
C	Citidina
CaM	Calmodulina
CCK	Colecistocinina = pancreocimina
Cdk	Proteincinasa dependiente de ciclina en el ciclo celular (del inglés *cyclin dependent kinase*)
CDP	Citidín difosfato
CETP	Proteína de transferencia de ésteres de colesterol
CHE	Colinesterasa
CIA	Inmunoensayo por quimioluminiscencia
CK	Creatincinasa
CMP	Citidín monofosfato
CoA	Coenzima A
COMT	Catecolamina-*O*-metiltransferasa
CoQ	Coenzima Q = ubiquinona
COX	Ciclooxigenasa
CPA	Célula presentadora de antígenos
CREB	Proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc (del inglés *AMPc response element binding protein*)
CRH	Corticoliberina = hormona liberadora de corticotropina (del inglés *corticotropin releasing hormone*)
CSF	Factor estimulante de colonias
CSR	Corteza suprarrenal
CT	Calcitonina
CTP	Citidín trifosfato
CYP	Monooxigenasa dependiente del citocromo P450
Cys	Cisteína
Cyt	Citosina
d	desoxi
Da	Dalton (unidad de masa atómica)
DAG	Diacilglicerol
dd	didesoxi
DH	Deshidrogenasa
DHT	Dihidrotestosterona
DNA	Ácido desoxirribonucleico
cDNA	DNA complementario
dsDNA	DNA de doble cadena
ssDNA	DNA simple cadena
Dopa	Dihidroxifenilalanina
DPG	2,3 difosfoglicerato
dTMP	Desoxitimidín monofosfato
E_a	Energía de activación
EA	Etanolamina
ECA	Enzima convertidora de angiotensina = peptidil dipeptidasa A
ECJ	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EGF	Factor de crecimiento epidérmico (del inglés *epidermal growth factor*)
EIA	Enzimoinmunoensayo
Epo	Eritropoyetina
ETF	Flavoproteína de transferencia de electrones
FAD	Flavina adenina dinucleótido
FAL	Fosfatasa alcalina
Fd	Ferredoxina
FFA	Ácido graso libre (del inglés *free fatty acid*)

FGF	Factor de crecimiento fibroblástico
FI	Filamento intermedio
fMet	*N*-formilmetionina
FMN	Flavina mononucleótido
FosOx	Fosforilación oxidativa
Fp	Flavoproteína (FAD o FMN)
Fru	Fructosa
FS	Fotosistema
FSH	Hormona foliculoestimulante = folitropina
Fuc	Fucosa
G	Guanosina
GABA	γ-aminobutirato (del inglés *γ-amino butyric acid*)
Gal	Galactosa
GalNAc	*N*-Acetilgalactosamina
GAP	(RGS) Proteína activadora de GTPasa
GCH	Gonadotrofina coriónica humana
GCR	Receptor de glucocorticoides
GDP	Guanosín difosfato
GEF	Factor intercambiador de nucleótido de guanina
GGT	(γGT) γ-glutamil transpeptidasa = γ-glutamiltransferasa
GH	(hGH, STH) Hormona de crecimiento = somatotrofina
GHRH	Somatoliberina = hormona liberadora de la hormona de crecimiento (del inglés *growth hormone releasing hormone*)
GK	Glucocinasa
Glc	Glucosa
GlcN	Glucosamina
GlcNAc	*N*-acetilglucosamina
GlDH	Glutamato deshidrogenasa
Gln	Glutamina
GLP	Péptido similar a glucagón
Glu	Ácido glutámico
Glut	Transportador de glucosa
Gly	Glicina
GMP	Guanosín monofosfato
GMPc	3',5' GMP cíclico
GOD	Glucosa oxidasa
GOT	Glutamato oxalacetato transaminasa = aspartato aminotransferasa
GPCR	Receptor acoplado a proteína G
GPI	Glucosil fosfatidilinositol
GPT	Glutamato piruvato transaminasa = alanina aminotransferasa
GSH	Glutatión reducido
GSSG	Glutatión oxidado
GTP	Guanosín trifosfato
Gua	Guanosina
HAT	Histona acetiltransferasa
Hb	Hemoglobina
HBDH	Hidroxibutirato deshidrogenasa
HC	Hidrato de carbono
HDAC	Histona desacetilasa
HDL	Lipoproteína de alta densidad (del inglés *high density lipoprotein*)
HIF	Factor inducido por hipoxia
His	Histidina
HIV	Virus de la inmunodeficiencia humana
HK	Hexocinasa
HLA	Antígenos de leucocitos humanos
HMG-CoA	3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA
hnRNA	Ácido ribonucleico heterogéneo nuclear
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión (del inglés *high-performance liquid chromatography*)
HRE	Elemento de respuesta hormonal (del inglés *hormone response element*)
hsp	Proteína de shock térmico
Hyl	Hidroxilisina
Hyp	Hidroxiprolina
IDL	Lipoproteína de densidad intermedia (*del inglés intermediate-density lipoprotein*)
Ig	Inmunoglobulina
IGF	Factor de crecimiento similar a la insulina
IL	Interleucina
Ile	Isoleucina
IMP	Inosín monofosfato
INF	Interferón
$InsP_3$	Inositol-1,4,5-trifosfato
IPTG	Isopropiltiogalactósido
IRS	Sustrato del receptor de insulina
JAK	Cinasa Janus
K_a	Constante ácida
kb	Kilobases
k_{cat}	Constante de velocidad de una reacción catalizada por enzimas
kDa	Kilodalton
K_i	Constante de inhibición
kJ	Kilojoule
K_m	Constante de Michaelis
LCAT	Lecitina-colesterol aciltransferasa
LDH	Lactato deshidrogenasa
LDL	Lipoproteína de baja densidad (del inglés *low-density lipoprotein*)
Leu	Leucina
LH	Hormona luteotropa = lutropina
LHRH	LH releasing hormone
LPL	Lipoproteína lipasa
LT	Leucotrieno
Lys	Lisina

M	mol · L^{-1}
MAC	Anticuerpo monoclonal
Man	Manosa
MAO	Monoaminooxidasa
MAP	
cinasa	Proteincinasa activada por mitógenos
MCH	Complejo mayor de histocompatibilidad (del inglés *major histocompatibility complex*)
MDR	Glucoproteína resistente a múltiples fármacos (del inglés *multidrug resistance glycoprotein*)
MEC	Matriz extracelular
MEOS	Sistema microsomal de oxidación del etanol
Met	Metionina
miRNA	Micro RNA
MPF	Proteincinasa del ciclo celular (del inglés *maturation promoting factor*)
MPM	Metaloproteinasa de matriz
mRNA	RNA mensajero
MSH	Hormona melanocito estimulante = melanotropina
MSR	Médula suprarrenal
N	Nucleótido con cualquier base
NAD	Nicotinamida adenina dinucleótido oxidado
NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido reducido
NADP	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidado
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido
NeuAc	(NANA) Ácido *N*-acetilneuramínico = ácido siálico
NGF	Factor de crecimiento nervioso
nm	Nanómetro (10^{-9} m)
NPY	Neuropéptido Y
nt	nucleótido
ODH	2-Oxoglutarato deshidrogenasa
PAC	Proteína activadora de catabolito
PAF	Factor de activación plaquetario
PAGE	Electroforesis en gel de poliacrilamida
Pan	Panteteína
PAPS	Fosfoadenosinfosfosulfato
Pb	Pares de bases
PC	Peso corporal
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PDE	Fosfodiesterasa
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas (del inglés *platelet derived growth factor*)
PDH	Piruvato deshidrogenasa
PEG	Polietilenglicol
PEP	Fosfoenolpiruvato
PEP-CK	Fosfoenolpiruvato carboxicinasa
pF	Punto de fusión
PFK	Fosfofructocinasa
PG	Prostaglandina
pH	Valor de pH (logaritmo decimal negativo de la concentración de H^+)
Phe	Fenilalanina
P_i	Fosfato inorgánico
PIP_2	Fosfatidilinositol-4,5-difosfato
PK	Proteincinasa
pK_a	Logaritmo decimal negativo de la concentración de ácido K_a
PLP	(PALP) Piridoxal fosfato
PLP	Lipasa pancreática
POD	Peroxidasa
pO_2	Presión parcial de oxígeno
PP	Proteína fosfatasa
PP_i	Difosfato inorgánico (pirofosfato)
PQ	Plastoquinona
pRb	Proteína del retinoblastoma
PRL	Prolactina
Pro	Prolina
PrP	Prion
PRPP	Fosforribosil difosfato
Ptd	Residuo fosfatidilo
PTH	Parathormona
PUFA	Ácido graso poliinsaturado (del inglés *polyinsaturated fatty acid*)
Q	Coenzima Q oxidada (ubiquinona)
QH_2	Coenzima Q reducida (ubiquinol)
R	Constante universal de los gases
RAR	Receptor de ácido retinoico
RE	Retículo endoplasmático
REL	Retículo endoplasmático liso
RER	Retículo endoplasmático rugoso
RFLP	Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción
RGS	(GAP) Regulador de la señalización de la proteína G
RIA	Radioinmunoensayo
Rib	Ribosa
RIN	Relación internacional normalizada
RISC	Silenciamiento inducido por RNA (del inglés RNA-induced silencing complex)
RNA	Ácido ribonucleico
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RP	Fase reversa (de la cromatografía)
rRNA	RNA ribosomal
RS	Retículo sarcoplasmático
RTK	Receptor de tirosina cinasa
RXR	Receptor X de ácido retinoico
S	Svedberg (unidad del coeficiente de sedimentación)
SAH	*S*-adenosilhomocisteína
SAM	*S*-adenosilmetionina

SAP	Proteína activadora de esfingolípidos
SCID	Inmunodeficiencia combinada grave (del inglés *severe combined immunodeficiency disease*)
SDS	Dodecil sulfato de sodio
Sec	Selenocisteína
Ser	Serina
SERM	Modulador selectivo del receptor de estrógenos
SGLT	Transportador de glucosa dependiente de sodio
SH2	Dominio de homología 2 a la proteína adaptadora Src
SHBG	Globulina de unión a hormonas sexuales
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
siRNA	RNA pequeño de interferencia (del inglés *small interfering RNA*)
sn	Numeración estereoespecífica
SNARE	Proteína soluble de unión al factor sensible a la N-etilmaleimida (del inglés *soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptor*)
SNC	Sistema nervioso central
snRNA	RNA pequeño nuclear (del inglés *small nuclear RNA*)
SRA	Sistema renina angiotensina
SRE	Sistema reticuloendotelial
SRP	Partícula de reconocimiento de señal
StAR	Proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (del inglés *steroidogenic acute regulatory protein*)
STAT	Factor de transcripción (del inglés *signal transducer and activator of transcription*)
STH	(GH) Hormona de crecimiento = somatotrofina (hormona somatotrópica)
STR	del inglés *short tandem repeat* (en análisis de DNA)
SU	Subunidades
T	Timidina
T_3	Triyodotironina
T_4	Tiroxina = tetrayodotironina
TBG	Globulina fijadora de tiroxina
TBP	Proteína de unión a TATA box
TGF	Factor de crecimiento transformante (del inglés *transforming growth factor*)
tGN	Red *trans*-Golgi
TH	Célula T colaboradora (*helper*)
THB	Tetrahidrobiopterina
THF	Ácido tetrahidrofólico
Thr	Treonina
Thy	Timina
TIMP	Inhibidor tisular de metaloproteinasa (del inglés *tissue inhibitor of metalloproteinase*)
TNF	Factor de necrosis tumoral
tPA	Activador del plasminógeno tisular
TPP	Difosfato de tiamina
TRH	Tiroliberina (hormona de liberación de tirotropina)
Tris	Tris(hidroximetil)aminometano
tRNA	RNA de transferencia
Trp	Triptófano
TSH	Tirotropina, hormona estimulante de la tiroides
TX	Tromboxano
Tyr	Tirosina
U	Uridina
UCP	Proteína de desacoplamiento (del inglés *uncoupling protein*)
UDP	Uridín difosfato
UDPG	Uridín difosfato glucosa
UMP	Uridín monofosfato
uPA	Urocinasa
Ura	Uracilo
UTP	Uridín trifosfato
UTR	Región no traducida (del inglés *untranslated region*)
UV	Radiación ultravioleta
V	Velocidad máxima (de una enzima)
Val	Valina
VHM	Vía de las hexosas monofosfato
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad (del inglés *very low-density lipoprotein*)
vWF	Factor von Willebrand

1. Unidades básicas del SI

Magnitud	Unidad del SI	Símbolo	Observaciones
Longitud	Metro	m	1Å = 10^{-10} m = 0,1 nm
Masa	Kilogramo	kg	
Tiempo	Segundo	s	
Intensidad de corriente	Ampere	A	
Temperatura	Kelvin	K	°C = K - 273,2
Intensidad luminosa	Candela	cd	
Cantidad de sustancia	Mol	mol	

2. Magnitudes derivadas

Magnitud	Unidad	Símbolo	Derivación	Observaciones
Frecuencia	Hertz	Hz	s^{-1}	
Volumen	Litro	L	10^{-3} m^3	
Fuerza	Newton	N	$kg \cdot m \cdot s^{-2}$	1 Bar = 10^5 Pa, 1 mm Hg = 133,3 Pa
Presión	Pascal	Pa	$N \cdot m^{-2}$	1 caloría (cal) = 4,1868 J
Energía, trabajo, cantidad de calor	Joule	J	$N \cdot m$	
Potencia	Watt	W	$J \cdot s^{-1}$	
Carga eléctrica	Coulomb	C	$A \cdot s$	
Tensión	Volt	V	$W \cdot A^{-1}$	
Concentración	Molaridad	M	$mol \cdot L^{-1}$	
Masa molecular absoluta	Dalton	Da	1,6605 · 10-24 g	
Masa molar	-	-	g	
Masa molecular relativa	-	M_r	-	adimensional
Velocidad de reacción	-	v	$mol \cdot s^{-1}$	
Actividad catalítica	Katal	kat	$mol \cdot s^{-1}$	1 Unidad (U) = 1,67 · 10^{-8} kat
Actividad específica	-	-	$kat \cdot (kg\ Enz.)^{-1}$	habitualmente: $U \cdot (mg\ enzima)^{-1}$
Coeficiente de sedimentación	Svedberg	S	10^{-13} s	
Radioactividad	Becquerel	Bq	Desintegraciones · s^{-1}	1 Curie (Ci) = 3,7 · 10^{-10} Bq

3. Múltiplos, fracciones

Factor	Prefijo	Símbolo	Ejemplo
10^{+9}	Giga-	G	GHz = 10^{9} Hertz
10^{+6}	Mega-	M	MPa = 10^{6} Pascal
10^{+3}	Kilo-	k	kJ = 10^{3} Joule
10^{-3}	Mili-	m	mM = 10^{-3} $mol \cdot L^{-1}$
10^{-6}	Micro-	µ	µV = 10^{-6} Volt
10^{-9}	Nano-	n	nkat = 10^{-9} katal
10^{-12}	Pico-	p	pm = 10^{-12} metros

4. Constantes importantes

Constante	
Constante universal de los gases R	R = 8,314 J · mol-1 · K^{-1}
Número de Loschmidt (Avogadro) N (número de partículas por mol)	N = 6,0225 · 10^{23}
Constante de Faraday F	F = 96 480 C · mol^{-1}

Los elementos gráficos individuales de los cuadros mencionados a continuación se basan en esquemas tomados de las siguientes fuentes, con la autorización de sus autores o de las editoriales.

Página	Fig.	Fuente
55	A	Goodsell, D. S. (1993) Trends Biochem. Sci. **18**, 65-68
141	A	Yañez, A. et al. (2004) FEBS Lett. **577**, 54-158
151	A	Asturias, F. J. et al. (2005) Nature Structural & Molecular Biology **12**, 225-232
187	B	http://www.merck.com/mmpe/sf/multimedia/Photo1sec04ch35/t/sec04-ch035-ch035b.html
201	C	M. B. Omary et al. (2006) Trends Biochem. Sci. **31** 383-394
227	A	RCSB, Protein Data Bank, Molecule of the Month, http://www.rcsb.org/pdb/static.do?p=education_discussion_molecule_of_the_month/pdb57_1.html
233	C	http://en.wikipedia.org/wiki/Human_genome
283	B	Voet, D. and Voet J.G. (1990) "Biochemistry", John Wiley and Sons, New York, p. 305, fig. 11-45 y p. 306, fig. 11-47
305	A	Voet, D. and Voet J.G. (1990) "Biochemistry", John Wiley and Sons, New York, p. 1097, fig. 34-13
307	A	Voet, D. and Voet J.G. (1990), "Biochemistry", John Wiley and Sons, New York, p. 1112, fig. 34-33
307	B	Janeway, C.A. and Travers, P. (1994) "Immunologie", Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, p. 164, fig. 4.3c
313	B	Pezzutto, A et al. (2007), "Taschenatlas der Immunologie", 2ª ed., Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, p. 85B
313	C	Deutsches Museum, http://www.deutsches-museum.de/dmznt/images/ersatzteile/blutbild_cml.jpg
329	C	Doenecke, D. et al. (2004) "Karlsons Biochemie", 15ª ed., Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, fig. 23.7
341	B	Voet, D. and Voet J.G. (1990) "Biochemistry", John Wiley and Sons, New York, p. 1126, fig. 34-55
343	B	Darnell, J. et al. (1990) "Molecular Cell Biology", 2ª ed., Freeman and Co., New York, p. 923, fig. 23-26
353	B	Alberts, B. et al. (2008), "Molecular Biology of the Cell", 5ª ed., Garland Publ. New York, p. 1170, fig. 19-45
355	B	RCSB, Protein Data Bank, Molecule of the Month, http://www.pdb.org/pdb/static.do?p=education_discussion/molecule_of_the_month/pdb4_3.html
371	A	Doenecke, D. et al. (2004) "Karlsons Biochemie", 15ª edición, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, fig. 23.69
371	B	Doenecke, D. et al. (2004) "Karlsons Biochemie", 15ª ed., Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, fig. 23.69
379	B, C	Cahill, G. F. et al. (2006) Annu. Rev. Nutr. 26, 1-22
377	B	http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/48/Verlauf_Insulin-Glucagon-
423	D	Doenecke, D. et al. (2004) "Karlsons Biochemie", 15ª ed., Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, fig. 20.21
447	A	Malumbres, M. and Barbacid, M. (2005) Trends Biochem. Sci. **30**, 630-641, fig. 1

Índice analítico

A
Ablandador, 340
- intoxicación, 323
Abrazadera deslizante (sliding clamp), 238
Absorción, 84
Abstinencia, 329
Acción recíproca, hidrófoba, 24
Acción(es), especificidad, 72
Acción, dominios de, 400
Aceite, 38
Acetaldehído, 326
Acetato, ácido acético, 9, 38
Acetato-CoA-ligasa, 326, 365
Acetil
- D-galactosamina, 30, 299
- D-galactosamina, glucosaminoglucano, 354
- D-glucosamina, 30
- D-glucosamina, antígeno de grupos sanguíneos, 299
- D-glucosamina, glucosaminoglucano, 354
- liponamida, 113
- lisina, 235
Acetil-CoA (ácido acético activado), 8, 44, 92
- biosíntesis de ácidos grasos, 150, 151
- biosíntesis del colesterol, 156
- componente básico de los lípidos, 44
- formación, 113
- - a partir del acetoacetato, 374
- - a partir del etanol, 326
- - en la β-oxidación, 146
- metabolismo intermedio, 99
- regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, 138
Acetil-CoA-acetiltransferasa, 319
Acetil-CoA-aciltransferasa, 147
Acetil-CoA-carboxilasa, 151
- activación por la insulina, 430
- biotina, 394
- control del metabolismo, 102
- enzima clave, 145
Acetil-galactosaminil-transferasa, 299
Acetilación, 62
Acetilcolina (Ac), 342, 362
- - anticuerpos, 370
- - muscarínico, 365
- - músculo, 342
- - nicotínico, 365, 402
- acción sobre InsP3 y DAG, 407
- control de la biosíntesis de catecolaminas, 434
- control de la formación de ácido en el estómago, 270
- esterasa, 364
- - inhibidores, 370
- metabolismo, 364
- músculo, 342
- receptor, 364, 402
N-acetilglutamato, 173
Acetilglutamato-sintasa
- defecto, 176
Acetilsalicilato (ASS), 322
- efectos y efectos adversos, 438
- formación de mucina, 271
- inhibición de la coagulación, 296
- inhibición de la somatotrofina-sintasa, 438
Acetilsalicilato, acción antirreumática, 438
Acetoacetato, 318, 374
- síntesis a partir de aminoácidos, 171
Acetoacetil-CoA, 318
Acetona, 318
Ácido(s), Véanse también los nombres específicos
- N-acetilneuramínico, 30
- N-acetilneuramínico, gangliósido, 42
- amida, 8
- - neuropéptido, 362
- - proteína, 54
- anhídrido, 6
- clorhídrico, 15
- - constante de los ácidos, 15
- - control de la formación mediante histamina, 436
- - digestión, 266
- - formación, 270
- - gastritis, 276
- - inhibición de la secreción mediante prostaglandinas, 438
- fitánico, 149, 158
- - peroxisoma, 226
- fosfórico, 6, Véase también *Fosfato*
- - fosfórico, compuestos, 7
- - constante de ácidos, 15
- - fosfórico, diéster, 6
- - elemento constitutivo de la nutrición, 292
- - fosfórico, monoéster, 6
- inhibición enzimática, 83
- maleico, 4

Ácido(s), Véanse también los nombres específicos *(Cont.)*
- margarínico, 148
- nervónico, 39
- neuramínico, 30
- - metabolismo del hígado, 316
- - sistema del complemento, 308
- oleico, 38
- - formación, 152
- orgánicos, en la sangre, 279
- prostánico, 148
- siálico, 30, 42
- sulfúrico, 34, Véase también *Sulfato*
- - aminoazúcar, 354
- - proveedor de protones, 292
- taurocólico, 320
- tricarbónico, 114
- urónico, 354
- valeriánico, 38
- vainillilmandélico, 434
Ácido abscisínico, 44
Ácido acético (acetato), 9, 15, 38
- activado, 8, 44, 92
- constante de ácidos, 15
Ácido alantoínico, 180
Ácido p-aminobenzoico (4-aminobenzoato), 91, 394
Ácido aminocarbónico, 48, Véase *Aminoácidos*
Ácido araquidónico, 38, 438
- formación, 153
- segundo mensajero, 406
Ácido araquínico, 39, 152
Ácido behénico, 39
Ácido butírico, 38
Ácido caprílico, 39
Ácido caprínico, 39
Ácido caprónico, 38
Ácido carbónico, 6, 38
- activación, coenzima, 395
- amida, 6
- anhídrido, 7
- concentración en la sangre, 279
- constante de ácidos, 15
- éster, 6
Ácido cólico, 46, 320
Ácido dehidroascórbico, 86
Ácido desoxicólico, 46, 320
Ácido desoxirribonucleico, 64, 68
Ácido dicarbónico, 148
Ácido erucásico, 39
Ácido esteárico, 38, 153
Ácido fólico, 90, 394
Ácido fórmico, 38
Ácido formiltetrahidrofólico (formil-THF), 90, 184
Ácido galacturónico, 30
Ácido glicocólico, 320
- receptor, 419
Ácido glucónico, 28
Ácido graso poliinsaturado (AGPI), 152
Ácido hipúrico, 322
Ácido láctico, 4, 131
- caries, 348
Ácido laurínico, 39
Ácido lignocerínico, 39
Ácido linolénico, 38, 153
- ácidos grasos esenciales, 383
Ácido litocólico, 46, 320
Ácido málico (malato), 115f
Ácido metilguanidinoacético, 344
Ácido mirístico, 39
- ancla lipídica, 210
- residuo, 63
Ácido nitroso (nitrito), mutágeno, 254
Ácido quenodesoxicólico, 46, 320
Ácido retinoico, 44, 352
- mecanismo de acción, 418
- receptor, 419
- sustrato de CIP, 324
Ácido ribonucleico, 64f, Véase *RNA*
Ácido succínico, 4, 107, 115
Ácido úrico (urato), 164, 180, 186
- antioxidante, 288
- concentración en sangre, 279
- contenido en la orina, 335
- excreción, 187
- orina, 334
Ácido-base, 14
- catálisis, 74
- equilibrio, en sangre, 278, 292
- reacciones, 10
- - hígado, 314
- riñones, 336
Ácidos biliares, 45f, 320
- conjugados, 320
- - receptor, 419
- hígado, 318
- metabolismo de los lípidos, 145
- peroxisomas, 226
- primarios, 46, 320
- receptor, 419
- secundarios, 46, 320
- síntesis, vitamina C, 394
- sistema de transporte, 329
- sustrato de CIP, 324
- transporte en el plasma sanguíneo, 281

Ácidos grasos, 36f
- activación, 145, 148
- alargamiento, 142
- biosíntesis, 99, 150
- - conexión con el ciclo del ácido cítrico, 116
- - digestión de los lípidos, 275
- - localización en el citoplasma, 196
- - metabolismo del etanol, 327
- - tejido adiposo, 330
- CoA-desaturasa, 153
- CoA-ligasa, 153
- control mediante catecolaminas, 434
- de cadena corta
- - digestión de los lípidos, 274
- - metabolismo en el colon, 276
- - resorción, 272
- - transporte, 282
- de cadena corta, media, larga y muy larga, 34, 146f
- de cadena larga, transporte, 282
- de cadena media, degradación, 158
- de cadena muy larga, 38, 226
- de número impar, 149
- degradación, 146f
- - vías alternativas, 148
- desacoplador de la cadena respiratoria, 125
- desaturación, 145
- esenciales, 38
- extralargos, 152, 226
- hígado, 318
- insaturados, 38, 148
- - degradación, 149
- - formación, 152
- libres, 38
- metabolismo, 110
- - otras reacciones, 152
- - paso determinante de la velocidad, 146
- metabolismo de los lípidos, 145
- metilados, ramificados, 149, 226
- nutrición, 69
- β-oxidación, 147
- receptor, 419
- resorción, 274
- sintasa, 145, 150
- síntesis, 145
- sustrato de CIP, 324
- sustrato energético de los músculos, 344
- trans, 152
- transporte, 146
- - defecto, 158
- - en el plasma sanguíneo, 281
Ácidos nucleicos, 66f
- base, 65
- digestión, 266
- enzima modificadora, 236
- metabolismo; enzima, 236
- nutrición, 99
- polimerasa, 236
Acidosis, 292
- metabólica, 292, 318, 430
- respiratoria, 292
- riñones, 339
Aciduria por ácido orótico, 186
Aciduria, ácido propiónico, 95
Acil-ACP-hidrolasa, 151
Acil-CoA, 45
- degradación, 146
- deshidrogenasa, 147
- - de cadena media defecto, 158
- metabolismo de los lípidos, 145
- oxidasa, 226
Acilación, 62
Acilcarnitina, 147
Acilglicerol-3-fosfato-aciltransferasa, 155
Acilglicerol-palmitoiltransferasa, 158
Aciltransferasa
- coenzima, 89
Acinesia, 434
Aconitasa, 114
- hierro, 79
Aconitato-hidratasa, 114
Acoplamiento energético, 16f, 98, 106, 107
- papel en el metabolismo, 96
ACP (*acil carrier protein*), 150
- pantotenato, 395
ACP (*acyl carrier protein*)-S
- acetiltransferasa, 151
- maloniltransferasa, 151
ACTasa, 80
ACTH (corticotrofina), 416, 420
- angiotensina II, 339
- efectos sobre el cAMP, 407
- marcador tumoral, 453
Actina, 54, 198
- F, 340
- filamentos, 201
- - unión con la matriz extracelular (MEC), 352
- G, 340
- proteína asociada, 198
Actina F, 54, 198, 200
Actina G, 198
Actinina, 198, 340
Actinomicina D, 252

Activación
- CIP (citocromo P450), 324
- energía, 20, 74
- enzimática, 101
- proteolítica, 100
Activador alostérico, 80
Activador tisular del plasminógeno, 296
Actividad corporal
- promoción, por la hormona de crecimiento, 432
Acuaporina, 212, 336
Adenilato-ciclasa, 404
- biosíntesis de hormonas esteroides, 423
- control por proteínas G, 404
- enzima efectora para neurotransmisor, 365
- fosfoenolpiruvato-carboxicinasa (PEP-CK), 243
- metabolismo del glucógeno, 141
Adenilato-cinasa, 125, 344
- músculo, 141
Adenina, 9, 65
- fosforibosiltransferasa, 180
Adenohipófisis, 417
- secreción
- - GH (hormona de crecimiento), 433
- - hormona de crecimiento (somatotrofina), 432
- - LH yFSH (hormonas luteotrófica y foliculoestimulante), 423
- - prolactina, 433
- - TSH (tirotrofina), 427
S-adenosil
- homocisteína, 88
- metionina, coenzima, 88
Adenosil B_{12}, 91
S-adenosil-homocisteína (SAH), síntesis de creatina, 344
Adenosilcobalamina, 90
S-adenosilmetionina (SAM)
- biosíntesis de catecolaminas, 434
- inactivación de catecol, 435
- síntesis de creatina, 344
Adenosina, 64
- desaminasa, 180
- - defectos, 186
- neurotransmisor, 363
Adenosindifosfato, Véase *ADP*
Adenosinmonofosfato, 65, Véase *AMP*
Adenosintrifosfato, 16, 104, Véase *ATP*
ADH (hormona antidiurética), 212, 336, 338, 421, 432, Véase también *vasopresina*
- acción sobre AMPc, 407
- acción sobre InsP3 y DAG, 407
- angiotensina II, 339
Adhesivo molecular, 352
Adición, 10
Adipocitos, 36, 330
- cadena respiratoria, 124
Adiponectina, 330
ADP (adenosindifosfato)
- regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, 138
ADP-ribosa-transferasa, 405
ADP/ATP-translocasa, 118
Adrenalina, 171, 434
- acción, 435
- - metabolismo, 372
- - sobre AMPc, 407
- concentración en sangre, 372
- conversión de la glucosa, 372
- metabolismo del glucógeno, 138
- metabolismo de los hidratos de carbono, 138
- neurotransmisor, 362
Adrenérgica, 434
Adrenodoxina, 324
- reductasa, 324
Adrenoleucodistrofia, 226
Adriamicina, 434
AFP (α1-fetoproteína), 453
Agar-agar, 32
Agarosa, 32
- electroforesis en gel, 260
Aglutinación, 298, 310
Agmatina, 53
AGPI, Véase *Ácido graso poliinsaturado*
Agua, 7, 22
- como solvente, 22
- componente celular, 196
- componente esencial de la nutrición, 382f
- constante de los ácidos, 15
- distribución en el cuerpo, 383
- excreción, 336
- expulsión, exclusión, 74
- metabolismo intermedio, 99
- recaptación, 336
- - vasopresina, 433
- retención por acción de la angiotensina II, 339
- transporte a través de membranas, 212
Aislante, 36
Aislante térmico, 330
ALA-sintasa (5-aminolevulinato-sintasa, 188

Alanina, 49f, 169
- β, Véase *Beta*
- ciclo, 316, 374
- degradación, 161, 169
- fibroína, 58
- gluconeogénesis, 374
- transporte de nitrógeno, 374
Alanina-aminotransferasa (ALT, ALAT, GPT), 167f, 173, 374
- diagnóstico, 94
- diagnóstico enzimático, 301
Alantoína, 180
Alargamiento de la cadena, biosíntesis de ácidos grasos, 150
ALAT, Véase *Alanina-aminotransferasa*
Albinismo, 176
Albúmina, 280
- transporte de
- - andrógenos, 422
- - bilirrubina, 190
- - estrógenos, 422
- - hormonas esteroides, 424
- - hormonas tiroideas, 426
Alcalino, 14
Alcalosis, 292
Alcanfor, 44
Alcano, 36
Alcanol, 36
Alcaptonuria, 176
Alcohol, 6, 326, Véase *Etanol*
Alcohol de azúcar, 28
Alcohol-deshidrogenasa, 54, 326
- cinc, 79
Alcohol-oxidasa, 326
Alcohol-oxidasa microsomal, 326
Alcoholismo, 328
Aldehído, 6
- deshidrogenasa, 52, 326, 435
- oxidasa, 436
- reductasa, 129, 317
Aldimina (base de Schiff), 6, 88, 166, 431
Aldohexosa, 28f
Aldolasa, 131, 316
- enzima clave, 129
- gluconeogénesis, 135
- intolerancia a la fructosa, 142
Aldopentosa, 30
Aldosterona, 46, 420, 424
- angiotensina II, 339
- receptor, 419
- riñones, 336
Alérgeno, 312
Alergia
- a los alimentos, 313
Alergia al polvo doméstico, 313
Alfa
- amanitina, 240
- amilasa, 266f, 272
- - diagnóstico enzimático, 301
- - páncreas, 266
- - saliva, 268
- cetoácido, Véase *2-oxoácido*
- glucosidasa (α-glucosidasa), 269
- oxidación, 149, 158
- - peroxisoma, 226
- queratina, Véase *Queratina α*
α2-macroglobulina, 281
5α-dihidrotestosterona (DHT), 422
17α-hidroxiprogesterona, 421
5α-reductasa, 422
α1-fetoproteína (AFP), marcador tumoral, 453
Algodón, fibras, 32
Almacenamiento
- hígado, 314
- información genética, 230
Alolactosa, 243
Alopurinol, 186
Alosterismo, 80
- efector, 286
- - AMPc, 411
- hemoglobina, 286
- inhibidor, 82
- regulación, 80, 287
Alqueno, 11
Alquil-2-acetilglicerol-colinfosfotransferasa, 155
Alquilación, 454
Alquitrán, 452
ALT, Véase *Alanina-aminotransferasa*
Amanita (hongo), 198
Amanita muscaria, 364
Ametopterina, 455
Amidación, 63, 323
Amidasa, 73
Amido-fosforibosil-transferasa, 454
Amígdalas, 303
Amilo-1,6-glucosidasa, 137
Amiloide β (Aβ), 370
- precursor de la proteína (APP), 370
Amilopectina, 32
Amilorida, 336
Amilosa, 33
Amina, 6
- biógena, 8, 52
- - catecolaminas, 454
Amina biógena, 8, 152
- catecolamina, 434

Amina biógena *(Cont.)*
- histamina, 436
- neurotransmisor, 362
Amino-nitrógeno, 172
Amino-oxidasa, 52
- cobre, 79
Aminoácidos, 48
- ácidos, 50
- activación, 230, 246
- α, 49
- alifáticos, 50
- aromáticos, 50, 174
- Asociación con el ciclo del ácido cítrico, 116
- básicos, 50
- β, 49
- biosíntesis, 174
- carga, 49
- cetogénicos, 160, 168
- cíclicos, 50
- coenzima, 395
- con cadena ramificada, 174
- - metabolismo en la musculatura, 346
- concentración en sangre, 279
- contenido en orina, 335
- D, 48
- - oxidasa, 48
- - peroxisoma, 228
- degradación, 99, 168f
- - defectos, 176
- descarboxilación, 52
- esenciales, 170, 174, 382
- estructura, clase estructural, 50
- γ, 49
- glucogénicos, 160, 168, 382
- incorporación
- - diabetes mellitus, 431
- - trastorno, 276
- metabolismo, 110, 160, 167
- - bioquímica patológica, 176
- - coenzima, 394
- - cooperación entre órganos, 374
- - generalidades, 161
- - hígado, 172
- necesidad, 174
- necesidad diaria, 174
- neurotransmisores, 362
- neutros, 50
- no esenciales, 160
- no proteinogénicos, 52
- nombre, abreviatura, 50
- nutrición, 99
- orina, 334
- polaridad, 50
- propiedades, 48
- proteinogénicos, 50, 160, 246
- reabsorción, 272
- secuencia, 56
- sustrato de la gluconeogénesis, 134
- transferencia de residuo, 89
- transporte, 272
- valores de pKa, 50
Aminoácido-descarboxilasa, 52
- aromáticos, 435
Aminoacil-adenilato, 246
Aminoacil-tRNA, 246
- enlace, 250
- inhibición, 252
Aminoalcohol, 40
Aminoazúcar, 30
- glucosaminoglucano, 354
- proteoglucanos, 355
4-aminobutirato (γ-A), 52, Véase también *GABA*
- metabolismo cerebral, 366
Aminobutirato-transaminasa, 366
Aminoglucósido, 252
5-aminolevulinato (ALA), 188
- sintasa, 189
Aminopeptidasa, 162, 269, 272
Aminopropanol, 53
Aminotransferasa, 73, 166
- aumento en alcoholismo, 328
- inducción por cortisol, 420
Amoníaco, 6, 164
- concentración en sangre, 279
- eliminación, 339
- metabolismo intermedio, 99
- riñones, 338
- valor de pH, 15
Amonio, sal, 7
cAMP (3', 5'-ciclo-AMP), 64, 404, 412
- complejo con PAC (proteína activadora de catabolitos), 243
- control del metabolismo del glucógeno, 140
- efecto de hormonas a través de, 407
- elemento de respuesta, 242
- glucagón, 432
- proteína cinasa dependiente, 410
- segundo mensajero para neurotransmisores, 365
AMP (adenosinmonofosfato), 65
- activador de AMP (proteína-cinasa dependiente de AMP), 411
- degradación, 180
- regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, 138

AMP cíclico, Véase *cAMP*
AMPC (proteína-cinasa dependiente de AMP), 124, 411
Amplificación del DNA, 260
- formación de oncogenes, 450
Anabólico(s), 97f, 422, 428, 432
- andrógenos, 422
- ciclo del ácido cítrico, 116
- estrógenos, 422
Anafilaxia, 440
Análisis enzimático, 84
Anclaje
- membrana, 209
- proteína de, 352
Andrógeno(s), 422, Véase también *Testosterona*
- acciones, 422
- osteoporosis, 356
- receptor, 419
Androstenodiona, 422
Anemia, 300
- deficiencia de hierro, 390
- deficiencia de minerales, 384
- megaloblástica, 394
- perniciosa, 394
Anemia de células falciformes, 222, 300
- diagnóstico enzimático, 262
Anemia perniciosa, 313
Anfibol, 98
- ciclo del ácido cítrico, 116
Anfipático, 24, 282
- ácidos biliares, 320
- lípidos de la membrana, 208
Angina de pecho, 408
Angiogénesis; sustancias inhibidoras para lucha antineoplásica, 452
Angiotensina I, 338, 421
Angiotensina II, 334, 338, 420
- neurotransmisores, 362
Angiotensinógeno
- tejido adiposo, 331
Anhídrido
- del ácido fosfórico, 6, 64
- - enlace, energía de hidrólisis, 104
Anhídrido, combinado, 7
Anillo aromático, 422
Anillo bencénico, 51
Anillo fenólico, 51
Anillo de furano, 28
Anillo imidazólico, 51
Anillo indólico, 51
Anillo de pirano, 28
Anillo pirrólico, 90, 188
Anillo pirrolidínico, 51
Anillo tiazólico, 88
Animales
- células, 195
- forma de nutrición, 97
Animales ureotélicos, 164, 180
Animales uricotélicos, 164, 180
Anión peróxido, 288
Aniones
- concentración, 109
- orina, 334
- potencial de equilibrio, 109
Ánodo, 281
Anómero, 28
Antiácidos, 276
Antibiótico(s), 252
- de amplio espectro, 252
- beta lactámicos, 252
Anticoagulantes, 296
Anticodón, 67, 230, 247
Anticuerpos, 310
- cambio de clases, 302
- concentración sérica, 311
- exocitosis, 214
- grupos sanguíneos, 299
- plasma sanguíneo, 289
- producción por los plasmocitos, 304
- saliva, 268
- sistema inmune, 302
- variedad, 302
Antidiabéticos orales, 428
Antiflogísticos (antiinflamatorios), 438
Antígeno carcinoembrionario CEA, ACE), marcador tumoral, 453
Antígeno(s)
- asociados con tumores; marcadores tumorales, 453
- grupos sanguíneos, 299
- H, 190
- sistema inmune, 302
- sitios de unión, 311
Antihistamínicos, 276, 436
Antimetabolitos, 454
Antioncogén, 450f
- pRb y p53, 446
Antioxidante(s), 86, 288
- vitamina C, 395
- vitamina E, 392
Antiplasmina, 281
Antiporte de acil-carnitina, 146
Antiporte de ornitina/citrulina, 173
- defecto, 176
Antiporte sodio/calcio (intercambiador sodio/potasio), 342, 408

Antiproteinasa α1 en plasma sanguíneo, 280
Antiquimiotripsina, 281
Antitripsina, 281
Antitrombina III ATIII), 281, 296
Anttiinflamatorios no esteroides (AINE), 438
Apaf1 (proteína adaptadora), 448
Aparato de Golgi, 194, 216
Apatita, 348
Apo B-48, 282
- quilomicrones, 274
Apo B-100, 282f
Apo C-II, 282
Apo E, 282f
Apoferritina, 389
Apoproteína (Apo), 282f
- transferencia, 284
Apoptosis, 448
- activación mediante p53, 447
- características, 449
- control mediante
- - citocinas, 440
- - factores de crecimiento, 437
- mitocondrias, 206
- regulación, 448
- relación con oncogenes, 450
- resistencia, 452
- respuesta inmune, 304
- respuesta a las señales, 398
Apoptosoma, 448
APP (precursor de la proteína β-amiloide), 370
Arabinano, 33
Arabinosa, 31
Arginasa, 173
- manganeso, 79
Arginina, 51, 173
- degradación, 169
- formación en los riñones, 335, 338
- metabolismo, 168
- riñones, 339
- síntesis de creatina, 344
- síntesis de NO, 409
Argininosuccinato, 173
- liasa, 173
- - defectos, 177
- - riñones, 339
- sintetasa, 173
- - defectos, 177
- - riñones, 339
Argón, configuración electrónica, 3
Argonauta, 262
Arilesterasa, 323
Aromatasa, 422
Arqueobacterias, 195
Arrestina, 368, 404
Arsénico, 384
Arterioesclerosis, 46, 300
Artritis, 186, 313
- defecto de la MEC (matriz extracelular), 356
AS160, 428
Asa, 56
- cromosomas, 234
- diuréticos de, Véase *Diuréticos de asa*
- tRNA, 67
Asa de Henle, 335f
- transporte de agua, 212
ASAT, 167, Véase *Aspartato aminotransferasa*
Ascorbato (vitamina C), 86, 394
- componente de la nutrición, 292
- deficiencia, 357
- hidroxilación del colágeno, 350
- reabsorción de hierro, 389
- síntesis de catecolaminas, 434
Asialo-glucoproteína, 280
Asma bronquial, 312
- histamina, 436
Asparagina, 51
- degradación, 161, 169
Aspartato, 51, 81, 169
- degradación, 161, 169
- familia, 174
- síntesis de pirimidinas, 182
Aspartato-aminotransferasa (ASAT, AST, GOT), 119, 167, 169, 173, 375
- diagnóstico, 94, 301
Aspartato-carbamiltransferasa (ACTasa), 80, 182
- control metabólico, 102
Aspartato-glutamato
- transportador, 119
AST, 167, Véase *Aspartato-aminotransferasa*
Ataxia de Friedreich, 127
Aterosclerosis, 300
Átomo, 2
- polarizante, 36
ATP (adenosintrifosfato), 104
- almacenamiento con catecolaminas, 434
- complejo con magnesio, 105
- cotransmisor, 362
- densidad de carga, 105
- efector alostérico, 81
- energía para hidrólisis, 104

- enzima dependiente
- - magnesio, 79
- estructura, 104
- metabolismo intermedio, 99
- papel en el metabolismo, 97
- regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, 138
- rendimiento, 110
- síntesis, 104, 122, 131
- utilización en el ciclo de la urea, 173
- utilización en la gluconeogénesis, 135
ATPasa
- actina, 198, 340
- cinesina, 203
- dineína, 203
- intercambiadora de protones/potasio, 270
- reactivación de aminoácidos, 246
- tipo P, 270
- transportadora de calcio, 342
- transportadora de protones, 225
- transportadora de sodio/potasio, 360
- transporte, 211
ATPasa de sodio/calcio (Na+/K+ ATPasa), 108, 336, 360
- estructura, 109
- inducción mediante aldosterona, 420
- inducción mediante hormona tiroidea, 426
- mecanismo, 109
- sustratos sodio y potasio, 79
Atropina, 364
Autocrino(a), 416
- eicosanoide, 438
Autodefensa, de la sangre, 278
Autodigestión, 270
Autofosforilación
- proteína-cinasa, 410
Autoinhibición, PK-A, 410
Autosoma, 232
Autótrofo(a), 96
Avidina, 394
Avitaminosis, 392
Axial, 28
Axón, 358
Axonema, 202
Azúcar(es)
- metabolismo, generalidades, 129
- química, 28
- resorción, 272
- transporte, 129, 323
Azúcar de caña, 30
Azúcar de remolacha, 30
Azúcar de uva, 30, Véase también *Glucosa*
Azufre, 2
- combinaciones, 7
- demanda diaria, 384

B
Bacteria(s)
- antibióticos, 252
- célula, 196
- formas de nutrición, 97
- muerte, lisis, 302
- placa dental, 348
Bactericida, 252
Bacteriófago, 258, 456
Bacteriostático, 252
Bacteroide, 164
Bad, 448
Bak, 448
Banda A, 341
Banda H, 340
Banda Z, 340
Banda I, 341
Bario, 384
Barrera hematoencefálica, 366, 371
- catecolaminas, 434
- pasaje de bilirrubina, 190
Barril beta (barril β), 210
Base de Schiff (aldimina), 6, 88, 166, 430
Base(s), 14
- apareamiento, 68, 230
- - DNA/RNA, 68
- - RNA/DNA, 67
- complementaria, 68
- inhibición enzimática, 83
- sustitución, 255
Bases y ácidos conjugados, Véase *Conjugados, ácidos y bases*
Bastoncillo, 368
Bax, 448
Bazo, 302
- metabolismo del hierro, 389
Benzopireno, cancerígeno, 254
Benzoquinona, 86
Beriberi, 394
Beta
- alanina, 8, 52, 394
- - producto de degradación de las pirimidinas, 180
- aminoisobutirato, 180
- oxidación, 99, 145f
- - zonificación, 315
Beta giro (o bucle), 56
Beta glucosidasa (β-glucosidasa), 42
Beta glucouronidasa (β-glucuronidasa), 190

Beta-caroteno, 289
- tejido adiposo, 330
Beta-cetoacil-CoA, 147
Biblioteca génica, 258
Bicapa lipídica, membrana, 24, 208
Bicarbonato, Véase *Hidrógeno carbonato*
Bicarbonato (hidrógeno carbonato)
- búfer, 292
- concentración en sangre, 279
- estómago, 270
- secreción pancreática, 278
- transporte, 286
Bid, 448
Biliar, 322
Bilirrubina, 190
- antioxidante, 288
- aumento en el alcoholismo, 328
- conjugada, formación, 322
- glucurónido
- - sistema de transporte, 329
- monoglucurónido, 190
- sistema de transporte, 329
- transporte en el plasma sanguíneo, 281
Bilis, 208, 320
- colorante, 190
- - cálculo biliar, 320
- excreción de bilirrubina, 190
Biliverdina, 190
- reductasa, 190
Biocatalizador, 72
Biología molecular, 230
Bioluminiscencia, 17
Biomolécula, 2, 27
Biotina, 63, 88, 394
BiP, Véase *Proteína(s) de enlace*
1,3-bisfosfoglicerato, 107, 131
- gluconeogénesis, 133
2,3-bisfosfoglicerato (BPG), 286, 290
Bisfosfoglicerato-fosfatasa, 290
Bisfosfoglicerato-mutasa, 290
Bisfosfonato, 356
Bisustrato, 76
Boca, 266f
Bordetella pertussis, 404
Boro, grupo, 3
Botox, 214
Botulismo, 214
Bradicinina, 437
Brassinoesteroide, 44
Bromo, 384
Bromuro de etidio, 260
Broncoconstricción, control mediante
- eicosanoides, 439
- histamina, 436
Bronstedt, 14
Búfer, 14, 292
Burbujas (pompas) de jabón, 24

C
C1-transferasa, 73, 91
C3-convertasa, 308
C5-convertasa, 309
CAC (proteína-cinasa), 446
Cadema matriz (replicación), 238
Cadena
- de glucano, metabolismo del glucógeno, 137
- matriz, 68
Cadena codificadora (del sentido) del DNA, 68, 231, 246
Cadena codificadora (replicación), 238
Cadena discontinua, 238
Cadena H (anticuerpo), 310
Cadena L (anticuerpos), 310
Cadena respiratoria, 98, 120f
- bioquímica patológica, 126
- complejos, 120
- componentes, 121
- hemo, 86
- mitocondrias, 206
Cadena(s)
- de sustrato, fosforilación, 104f
- - ciclo del ácido cítrico, 114
- - glucólisis, 130
Cadenas peptídicas antiparalelas, 56
Cadherina, 352
Cadmio, 322, 384
Cafeína, 362, 406
Caja CAAT, 340
Caja GC, 240
Caja TATA, 240
- proteína de unión (TBP), 240
Caja, transcripción, 240
Calcificación, 300
Calcio, 386
- acciones, 408
- almacenado en mitocondrias, 206
- antagonista, 342
- ATPasa transportadora, 342
- bomba, 212, 342, 408
- canal, 408
- coagulación de la sangre, 294, 386
- cofactor, 386
- complejo con proteínas, 386
- concentración en
- - músculo, 342
- - sangre, 279, 386, 408
- contenido en orina, 335

- control de la contracción, 342
- deficiencia, 390
- - osteoporosis, 356
- en complejos, 387
- funciones, 387
- homeostasis, 386
- hormona controladora, 349
- huesos, 386
- incorporación, promoción con estrógenos, 422
- iones, 408
- ionizado, 387
- ligado a proteínas, 387
- metabolismo, 386
- - calciol (vitamina D), 393
- metabolismo del glucógeno, 141
- pico, 408
- potencial de membrana, 386
- proteínas de unión, 409
- reabsorción, 384
- requerimientos diarios, 384
- segundo mensajero, 386, 406
- - para neurotransmisores, 375
- sensores, 408
Calcio/calmodulina, 412
Calcio-ATPasa, 343
Calciol (calciferol), 46, 392, Véase también *Vitamina D*
- osteoporosis, 356
- transporte en el plasma sanguíneo, 281
Calcitonina, 348, 386
- marcador tumoral, 453
Calcitriol (dihidroxicolecalciferol), 46, 334, 348, 386, 392, Véase también *Vitamina D-hormona*
- biosíntesis, 424
- mecanismo de acción, 418
- receptor, 419
Cálculo pigmentado (biliar), 320
Cálculos (sarro) dental, 348
Cálculos biliares, 320
- colestasis, 328
Caldesmina, 342
Calidina, 437
Calmodulina, 201, 408
Caloría, 16
Calregulina (mobilferrina, calreticulina), 388f
Calsecuestrina, 342
Cana(es) iónico(s), 54, 210, 402
- acoplado a proteína G, 401
- acoplado a receptor, 400
- antibióticos, 252
- controlado por señales, 401
- neurona, 360
- regulado por la diferencia de potencial (voltaje), 360, 402
- regulado por ligandos, 354, 358f, 402
- transducción de señales, 399
Canal de calcio, 495
- enfermedad autoinmune, 370
- InsP3, 406
- regulado por voltaje, 358
Canal intercelular, 398
Canal iónico
- controlado por ligandos, 360
Canal de sodio, 360
- inducción mediante aldosterona, 420
Cancerígeno, 254, 452
Cap, casquete, 244, 248
Cápside, 456
Cápsula de Bowmann, 335
Caracteres sexuales secundarios, 422
Carbamil-aspartato, 81
Carbamil-fosfato, 81, 173
- síntesis de pirimidinas, 182
- síntesis de urea, 172
- sintetasa, 165, 173, 182
Carbaminohemoglobina, 286
Carboanhidrasa, 270, 286, 292
- cinc, 79
- riñones, 336
Carbonato-deshidratasa, 270, 286, 292
Carbonatoapatita, 348
Carbono, 2
Carboxi, extremo, 37
Carboxibiotina, 88
Carboxilasa
- coenzima, 88
- vitamina H, 394
Carboxipeptidasa, 162, 268, 272
Cardiolipina, 40
- biosíntesis, 154
- mitocondrias, 206
Cardiomiocito, 346
Caries, 348, 390
Carnitina, 147
- acetiltransferasa, 102, 145, 147
- lanzadera, 119, 146
- - mitocondrias, 207
Carotenoides, 36, 45
- antioxidantes, 288
Carragenina, 32
Cartílago, 348
- células, 348
- colágeno, 350
- MEC, 352

Caspasa, 448
Caspasa efectora, 448
Caspasa iniciadora, 448
Catabolismo, 97
- ciclo del citrato, 116
Catalasa, 20, 74
- degradación, 190
- especies ácidas reactivas (EAR, ROS), 288
- hierro, 79
- peroxisoma, 226
Catálisis, 20
- ácido-base, 74
- covalente, 74
Catalítico, 76
Catalizador, 20, 74
Catecol, 434
Catecol-O-metiltransferasa (COMT), 363, 434
Catecolamina, 171, 434
- acciones, 434
- inactivación, 434
- neurotransmisor, 362
- tejido adiposo, 330
- vitamina C, 394
Catepsina, 162, 225, 303
Catión, orina, 334
Cátodo, 281
Caucho, 44
CBP/p300, 242
CD4, 306
CD8, 306
Cdc25, 446
Cdk, Véase *Ciclina, cinasa dependiente*
CDP
- colina, 154
- diacilglicerol, 154
- diacilglicerol-inositol-3-fosfatidiltransferasa, 155
CDP (citidinfosfato)
- colina, 92
- - biosíntesis, 154
- - coenzima, 93
Cefalina, 40
Cefalosporina, 252
Ceguera nocturna, 392
Celobiosa, 30
Célula(s), 194, Véanse también los tipos específicos
- apoptosis, 499
- blanco, diana, 399, 417
- - sistema hormonal, 414
- ciclo celular, 444f
- compartimentación, 194
- componentes, 196
- configuración, regulación mediante transducción de señales, 399
- crecimiento, ciclo celular, 445
- cuerpo, 358
- de acinos, estimulación por colecistocinina, 436
- división, 444, 452
- - control por factores de crecimiento, 437
- estructura, 194
- galvánica, 12
- muerte celular
- - fisiológica, 448
- - mitocondrias, 206
- - programada genéticamente, 206, 448
- - respuesta a señales, 398
- núcleo, 194, 204
- - disolución, 449
- - modificado, 453
- organelas, 194
- pared, 194
- - bacteriana, 252
- parietal (gástrica), 270
- - inhibición por medio de GLP-2, 436
- proliferación, 448, 453
- - control mediante hormonas, 414
- - descontrolada, 452
- receptores superficiales, 352
- respuesta a señales, 398
- vacuolas, 224
Célula asesina natural (célula NK), 302
Células cromafines intestinales (enterocromafines), 435
Célula D (estómago), 271, 436
Célula dendrítica, 302f
Célula ECL (enterocromafín símil), 271, 436
Célula espumosa, 300
Célula esteroidogénica, 425
Célula estrellada, 114
Célula folicular, 426
Célula G (estómago), 271
- gastrina, 436
Células de Gaucher, 158
Célula glandular del sistema hormonal, 414
Célula de la granulosa, 422
Célula hija, 444
Célula I, colecistocinina CCK, 436
Células de Ito, 314
Células de Kupffer (estrelladas), 314
Célula L, 436

Célula de Leydig, 423
Células de memoria, 304
Célula NK, 302
Célula parietal, 270
Célula presentadora de antígenos (CPA), 304, 312
Células principales, 270, 436
Células S, 436
Células satélites, 270
Célula de Schwann, 358
Células de la teca, 422
Células de la glía, metabolismo, 366
Células de la inmunidad, control mediante citocinas, 440
Celuloactetato, lámina, 280
Celulosa, 32
- digestión, 266, 272
Cemento radicular, 348
Centro activo, 74
Centrómero, 235
Centrosoma, 198
Centrosoma, formación, ciclo celular, 445
CEPT (proteína transportadora de éster del colesterol), 284
Ceramida, 42
- biosíntesis, 154
- metabolismo de los lípidos, 145
Ceramidasa, 42
Cerebro, 358
- contenido energético, 332
- metabolismo, 366
- - metabolismo en el ayuno, 366
- suministro de energía, 367
Cerebrósido, 36, 42
- biosíntesis, 154
- membrana, 209
Ceruloplasmina, 281
Cerveza, 327
Cérvix, tumor, 446
Cetimina, 166
Cetoacidosis, 292, 318
- coma, 318
- etanol, 326
Cetoamina, 431
Cetogénesis, 145, 318
- zonificación, 315
Cetógeno, 161, 168f
Cetohexocinasa, 316, 317
Cetohexosa, 30
Cetona, 6, 7
Cetonemia, 318
- enfermedad por almacenamiento de glucógeno, 143
Cetonuria, 318, 430
Cetopentosa, 30
CGMP (3',5',ciclo-guanosinmonofosfato), 406
- NO, 408
- proceso de la visión, 368
Chaperona, 222, 418
Chaperonina, 222
Ciclina, 444
- cinasa dependiente de (Cdk), 444
- complejo ciclina/Cdk, 444
- - inhibición por p21, 447
- - sustrato, 445
Ciclo
- celular, 444f
- - punto de control, 444
- de Cori, 316, 344
- de Lynen, 318
- del ácido cítrico (citrato), 99, 114
- - balance, 114
- - funciones metabólicas, 116
- - mitocondrias, 206
- - reacciones, 114
- - relación citoplasma/mitocondrias, 118
- menstrual, 422
- sin sentido, 100, 138
- de la urea, Véase *Urea ciclo*
Cimetidina, 436
Cimógeno, 162, 268
- activación, 272
Cinasa activadora, CAC, 446
Cinasa dependiente de ciclina, Cdc, 446
- inhibidor (CCI), 446
Cinc, 2
- alergia, 313
- componente de proteínas, 384
- dedos de, 418
- demanda diaria, 384
- desintoxicación, 322
- enzimas, 79
- grupo, 418
- insulina, 428
- proteinasa MPM, 355
- transporte en el plasma sanguíneo, 281
Cinesina, 200f
Cinética de Michaelis-Menten, 76
Cinética, de reacciones enzimáticas, 76f, 81
Cinina, 437
Cintas, para prueba, 84
CIP, 324, Véase también *Citocromo P450*
Circadiano, ritmo, 416, 420
Circulación cardíaca, histamina, 436

Circulación enterohepática, 190, 320
Cirrosis, 328, 390
- diagnóstico enzimático, 301
- enfermedad por almacenamiento de glucógeno, 143
- enfermedad autoinmune, 313
Cis, forma
- ácidos grasos, 38
Cis-activo, elemento, 242
Cisteína, 51, 175
- degradación, 161, 169
- estructura proteica, 60
- metabolismo, 174
- proteinasa, 148, 162
- suministro de protones, 292
- - residuo, biosíntesis de ácidos grasos, 292
Cistina, 174
Cistinuria, 276
Citocalasina, 198
Citocina(s), 414, 437, 440
- alergia, 312
- antiinflamatorias, 441
- ciclo celular, 444
- inflamación, 304
- inmunomoduladoras, 441
- metabolismo de los huesos, 386
- proinflamatoria, 441
- receptores, 440
- transducción de señales, 440
- - ataque, 440
- virostática, 441
Citocinesis, 444
Citocinina, 44
Citocromo
- b2 reductasa, 153
- - eritrocitos, 290
- c, 86, 120f
- - disparador de la apoptosis, 448
- - potencial normal, 13
- c-oxidasa, 120, 288
- - cobre, 79, 384
- degradación, 190
- hemo, 86
- hierro, 79, 384
- P450 (CIP), 322
- - biosíntesis de hormonas esteroides, 424
- - biotransformación, 322
- - isoformas, 324
- - REG, 216
- - sustratos, 325
- P450 reductasa, 324
Citoesqueleto, 194, 198
- alterado, 453
- anclaje en la membrana, 208
- estructura y funciones, 200
- proteínas motoras, 202
- transducción de señales, 399
Citoplasma, 194
- división, ciclo celular, 445
- encogimiento, 449
- funciones, 197
- pH, 14
- relación con las mitocondrias, 118
Citoqueratina, 58, 198
Citosina, 65
Citosol, 194
Citostático, 252, 454
Citrato (ácido cítrico), 115
- componente de la nutrición, 292
- inhibición de la coagulación, 294
- resorción de calcio, 384
Citrato-liasa, 117, 145
Citrato-sintasa, 114
Citronelol, 44
Citrulina, 52, 173
- riñones, 339
Citrulinemia, 177
CKI (inhibidor Cdk), 446
Clara de huevo, 60
Clatrato, estructura, 24
Clatrina, 214
Clearance (depuración), 32
Clon, 256
- linfocito B, 302
Clonación, 256
Cloro
- configuración electrónica, 3
- demanda diaria, 384
Cloroplasto, 194
Cloruro
- canal, 360
- concentraciones
- - citoplasma, 109
- - región extracelular, 109
- - sangre, 279
- contenido en orina, 335
- deficiencia, 384
- estómago, 270
- excreción, 337
- potencial de equilibrio, 109
CO_2, Véase *Dióxido de carbono*
CoA, Véase *Coenzima A*
- transferasa, coenzima, 89
Coactivador, 242, 418
Coagulación, 278, 294
- factor(es), 162

- inhibición, 296
- sistema, plasma sanguíneo, 280
- trastornos, 294
- vitamina K, 392
Coagulación de la sangre, 278, 294
- factor tisular, 295
- trastornos, 294
- vitamina K, 392
Cobalamina, 90, 394
Cobalto, 2, 384
Cobre, 2
- cadena respiratoria, 121
- componente de proteínas, 384
- deficiencia, 390
- demanda diaria, 384
- desintoxicación, 322
- enzima, 79
- transporte en el plasma sanguíneo, 381
Cociente
- P/O, 110
Código degenerado, 246
Código genético, 246
Codón, 67, 230, 246
Codón de iniciación, 246f
Codón de terminación (*stop-codon*), 52, 246, 250
Coeficiente de Hill, 80
Coeficiente de sedimentación, 248
Coenzima, 73, 79, 86
- disponibilidad, 100
- vitaminas como precursores, 392
Coenzima A, 88
- pantotenato, 394
- piruvato-deshidrogenasa, 112
Coenzima Q, 86, 115
- antioxidante, 288
Cofactor, 76, 86
Cognac, 327
Cola
- lípido de la membrana, 208
- nucleosoma, 234
Cola de poliadenilo (cola de poli-A), 231, 244
Colagenasa, 303
- metástasis, 452
Colágeno, 55, 58, 350, 390
- biosíntesis, 350
- - trastorno, 356
- - vitamina C, 394
- estructura, 350
- huesos, 348
- MEC, 352
- membrana basal, 354
- variantes, 350
Colchicina, 186, 199
Colecistocinina (CCK), 436
Colestán, 46
Colestasa, 328
- diagnóstico enzimático, 301
Colesterol, 44, 422
- transporte inverso, 284
- bilis, 268, 320
- biosíntesis, 145, 156
- - metabolismo del etanol, 327
- biosíntesis de aldosterona, 421
- biosíntesis de andrógenos, 422
- biosíntesis de cortisol, 421
- biosíntesis de estrógenos, 423
- biosíntesis de gestágenos, 423
- biosíntesis de hormonas esteroides, 424
- cálculos biliares, 320
- concentración en sangre, 279
- enzima clave, 156
- éster de ácidos grasos, 424
- éster acilo
- - transporte, 285
- éster, hidrolasa
- - biosíntesis de hormonas esteroides, 425
- - enzima clave, 145
- hígado, 318
- membrana, 208, 209
- REG, 216
- sistema de transporte, 329
- transporte, 282, 285
Colina, 40, 92, 364
Colina-acetiltransferasa, 365
Colinérgico(a), 358
Colinesterasa (CE), 281
- diagnóstico enzimático, 301
Colipasa, 266, 274
Colitis ulcerosa, 313
Coloide, 426
Colon, 276
Color(es), 190
Colorante
- desintoxicación, 323
Colorante fluorescente, secuenciación de DNA, 258
Coma
- cetoacidósico, 318
- diabético, 430
Combustible, 36
- reserva, oferta, 332, 372
Comida(s), 376
Compartimentación, 100f

Compartimiento, 194
Competencia por el sustrato, 101
- CIP, 324
Complejo
- de nucleoproteínas, 456
Complejo enzima-sustrato, 77
Complejo APC (inhibición de la coagulación), 296
Complejo de choque, 74
Complejo de diferenciación (CD), 306
Complejo de iniciación, traducción, 248
Complejo proteína/metal, formación, 60
Complejo(s)
- de protrombinasa, 294
- RISC, 262
Complementariedad, 68
Componentes inorgánicos de la nutrición, 266
Compuesto(s), combinación, 6
COMT (catecol-O-metiltransferasa), 363, 434
Comunicación, celular, 399
Condensación, reacción, 8
Condroitinsulfato, 354
Conducto torácico, 266
- digestión de los lípidos, 274
Conexina, 398
Conexona, 398
Configuración, 4
Conformación
- enzima, 82
- enzima alostérica, 80
- glucosa, 29
- hemoglobina, 286
- modificación, miosina, 340
- nativa, 4, 60
- proteína(s), 56, 60
Conjugado
- catecolamina, 434
- coenzima, 92
- formación, 322
- inactivación de hormonas esteroides, 425
Conjugados, ácidos y bases, 14
Constante
- de Michaelis, 76
- de velocidad, 76
- dieléctrica, 22
Constante de los gases, 19
Constipación, 456
Contracción muscular, 340, 342
Contracciones del parto, 433
Control
- de la respiración, 124
Convertasa, sistema del complemento, 308
Coproporfirinógeno, 188
Corazón
- debilidad, enfermedad por almacenamiento de glucógeno, 143
- frecuencia cardíaca
- - adrenalina, 435
- - catecolaminas, 434
- fuerza de contracción, adrenalina, 435
- músculo (cardíaco, miocardio), 340
- - metabolismo energético, 346
- PNA, 433
Correcciones, lectura
- replicación, 238
- transcripción, 246
Correceptor, 306
Corrina, anillo, 90
Corticosteroide, 420, Véase también *Cortisol*
Corticosterona, 421
- transporte en el plasma sanguíneo, 281
Corticotrofina, 416, 420
- hormona liberadora (corticoliberina, CRH, HLC), 416, 421
Cortisol, 46, 103, 416, 419, 424
- control de la biosíntesis de catecolaminas, 434
- efectos sobre el metabolismo, 372
- elemento de resupesta hormonal, 242
- glucemia, 372
- mecanismo de acción, 418
- metabolismo en el ayuno, 379
- metabolismo de los hidratos de carbono, 138
- proceso de concentración, 417
- reansporte en el plasma sanguíneo, 281
- receptor, 243
Cortisona, 420
Cosustrato, reacción enzimática, 78
Cotransmisor, 362
COX, 438, Véase también *Coclooxigenasa*
CPDA (citrato fosfato dextrosa adenina), solución, 290
CRE (elemento de respuesta a cAMP), 242, 410
Creatina
- fosfato, 344
Creatina, síntesis, 344
Creatincinasa (CK), 344
- diagnóstico enzimático, 301
- - infarto cardíaco, 346
- mitocondrias, 207
Creatinina, 34
- concentración en la sangre, 279

- contenido en la orina, 335
Crecimiento
- ácido retinoico, 393
- en longitud, GH, IGF, 432
- factores de crecimiento, 437
- hormona del crecimiento, 432
- protooncogenes, 450
- señal de respuesta, 398
- trastornos, 392
Crestas, 206
CRH, corticoliberina, 416, 421
Cromátide, 444
Cromatina, 234
- condensación, 449
- núcleo celular, 204
- transformación, 234, 242
Cromo, 384
Cromogranina, 434
Cromosoma, 232
- duplicación, ciclo celular, 445
- núcleo celular, 204
Cromosomas sexuales, 232
CTP, citidina trifosfato
- efector alostérico, 81
- sintasa, 184
Cuerpo
- composición, 383
- peso, 332
- temperatura, 278
Cuerpo amarillo, 422
Cuerpo lúteo, Véase *Cuerpo amarillo*
Cuerpo vítreo, 34
Cuerpos cetónicos
- biosíntesis, 145, 318
- - hígado, 314
- cerebro, 366
- degradación, 374
- diabetes mellitus, 430
- hígado, 318
- metabolismo en el ayuno, 378
- metabolismo de los lípidos, 145
- nivel, 379
- sangre-pH, 292, 318
- sustrato energético de los músculos, 345
Cuerpos residuales, 224
Cumarina, 296, 392
Curare, 364
Curva
- de disociación, 14

D

DAG, 38, 93, 154, 406, 412
Daño genético, iniciación de tumores, 453
DAO (diamino-oxidasa), 363, 436
Daunomicina, 253
Debilidad muscular, enfermedad por almacenamiento de glucógeno, 143
Defensa
- hígado, 314
- inespecífica, 308
- - control mediante citocinas, 440
- sangre, 278
Defensa inespecífica, 308
Deficiencia nutricional, 390
Deficiencia vitamínica, enfermedad, 392, Véase también *Vitamina, enfermedad por deficiencia*
Déficit nutricional, 390
Déficit de peso, 333
Dehidroepiandrosterona (DHEA), 422
Deiodasa, 52, 426
Deleción, 255, 451
Dendritas, 358
Densitometría, 281
Dentina, 248, 348
Depresión, revestida (coated pit), 214, 285
Dermatansulfato, 354
Dermatitis por contacto, 313
Dermatomiositis, 313
Desacople, 124
Desalquilación, 325
- biotransformación, 322
Desaminación, 160, 166, 169
- biotransformación, 322
- hidrolítica, 166
- mutación, 255
- oxidativa, 166
- por eliminación, 166
Desaminación oxidativa, 160
Desarrollo, 443
- ácido retinoico, 393
Desarrollo embrionario, Véase *Embrionario, desarrollo*
Desaturasa, 152
Descarboxilación, 52
- coenzima, 88
- oxidativa, 112, 160
Descarboxilasa, coenzima, 89
Desdiferenciación, 453
Deshalogenación, biotransformación, 322
Deshidratación, 10, 88
Deshidratasa, 166
Deshidrogenasa, 73, 86
- complejo de cadenas ramificadas, 112, 170
- flavina, 86
- mitocondrial, 120

Desintoxicación, 322
- CIP, 324
- hígado, 314
- peroxisomas, 226
Desintoxicación, sutancia conservante, 323
Desmina, 198, 340
Desmineralización, 349, 456
Desnaturalización, 4, 60
- enzima, 78
- lumen gástrico, 271
- proteínas, 61
Desnitrificación, 164
5-desoxiadenosilcobalamina, 395
Desoxiadenosina, 64
Desoxialdosa, 30
11-desoxicorticosterona, 420
11-desoxicortisol, 421
Desoxigenación, 286
Desoxiglucosa, 366
Desoxihemoglobina, 287
Desoxinucleósido, 64
Desoxirribonucleasa (DNAasa), 236, 268
Desoxirribonucleósido-trifosfato (dNTP), 236, 258f
Desoxirribosa, 30, 184
- desoxitimidina-5'-monofosfato (dTMP), 64, 178
Desoxiuridina-monofosfato (dUMP), 178
Despolarización, 360, 364
- membrana postsináptica, 358
- onda, 360
Desulfatación, 322
Detector, 85
Detergente, 194
Dextrano, 32
- placa dental, 348
Dextrina límite, 272
Dextrógiro, 4
Dextrosa, Véase *Glucosa*
DHEA (dehidroepiandrosterona), 422
DHT (5α-dihidrotestosterona), 422
Diabetes insípida, 336
Diabetes mellitus, 332, 430
- acidosis metabólica, 292
- actividad de LPL, 300
- complicaciones tardías, 430
- desencadenada por cortisol, 420
- forma insulinodependiente (DMID; tipo I), 313, 330, 430
- forma no insulinodependiente (DMNID; tipo II), 330, 430
- PTG (prueba de tolerancia a la glucosa oral), 376
- tipo I (DMID), 313, 330, 430
- tipo II (DMNID), 330, 430
Diacilglicerol (DAG), 38, 93, 154, 406, 412
- acción de hormonas sobre, 407
- acetiltransferasa, 155
- digestión de los lípidos, 275
- metabolismo de los lípidos, 145
- segundo mensajero, 406
- síntesis de grasas, 154
Diagnóstico
- enzimático, 94
- suero, 84
Diagrama hiperbólico, 77, 83
Diagrama de Lineweaver-Buck, 76, 83
Diagrama de Richardson, 60, Véase también *Richardson, diagrama de*
Diaminaoxidasa (DAO), 363, 436
Diana (blanco, target), molécula farmacológica, 94
Diarrea, 276, 404
Diazepam, 323
Dicarboxilato, transportador, 119
Dicer, 262
Didesoxirribonucleósido-trifosfato, 258
Dientes, 348
Diferenciación
- control mediante
- - ácido retinoico, 393
- - citocinas, 440
- - factores de crecimiento, 437
- - hormonas, 414
- - protooncogenes, 450
Diferenciación sexual, 414
Difosfato (pirofosfato), 104
Difusión, 210
- facilitada, 272, 402
- pasiva, 402
Digestión, 266
- bioquímica patológica, 276
- control mediante hormonas, 414
- enzimas, 266
- generalidades, 266
- proceso, membrana, 270
- regulación mediante hormonas, 437
- secreción, 268
- sistema, 266
Digitálicos, 464
Dihidrofolato, 90, 185, 455
- coenzima, 91
Dihidrofolato-reductasa, 184, 455
- gen, 232
- sustancia inhibidora, 454
Dihidrógeno-fosfato, 7
Dihidroliponamida, 112
- acetiltransferasa, 112

- deshidrogenasa, 113
Dihidroorotato, 182
Dihidropiridina
- receptor (DHPR), 342, 409
Dihidrouridina, 66
2,4-dihidroxi-3,3'-dimetilbutirato, 394
Dihidroxicolecalciferol (vitamina D-hormona), Véase *Calcitriol*
3,4-dihidroxifenilalanina (Dopa), 52, 171, 434
Dimerización; receptor, 418
Dimetilalildifosfato, 156
Dimetilbenzidamidazol, 90
Dinactina, 202
Dinamina, 214
Dineína, 200, 202
Dinitrofenol, 125
Dinorfina, 362
Dinucleótido, 65
Dióxido de carbono, Véase también *Ácido carbónico*
- formación, 113
- transferencia, 89
- transporte, 286
Dipeptidasa, 162, 289
Dipéptido, transporte, 272
Diploide, 232
Dipolo, 22
Dipolo-dipolo, interacción, 22
Disacaridasa, 272
Disacárido, 30
Disproteinemia, 280
Distrofia muscular, 346
- congénita, 356
Distrofia muscular de Becker, 346, Véase también *Becker, distrofia muscular*
Distrofia muscular de Duchenne, 346
Distrofina, 346
Disulfuro (disulfán), 6, 12
- glutatión oxidado, 288
Disulfuro/ditiol, 86
Diuresis, 336
- control por PNA, 433
Diurético(s), 336
Diuréticos de asa, 336
División tioclástica, 146
División, no inhibida, 453
DMT1 (transportador para metales divalentes), 390
DNA
- mt (mitocondrial), 126
- secuenciación, 258, Véase también *Secuenciación del DNA*
- tipificación, 260
DNA (ácido desoxirribonucleico), 64, 68
- biblioteca, 258
- cDNA, 256f
- clonación, 256
- columna "vertebral", 69
- daños, 446, 452
- - apoptosis, 448
- doble hélice, ligaduras cruzadas, 454
- dominios de enlace, 418
- elemento de control, 418
- forma anular, 195
- forma B, 68
- fragmentación, 449
- mitocondrial, 206
- núcleo celular, 204
- reparación, 254
- replicación en el ciclo celular, 444
- secuenciación, 258
- separación, 260
- surcos, 69
DNA, reparación, 254
DNA, surcos menor y mayor, 68
DNA-ligasa, 239
- clonación, 256
- reparación del DNA, 254
DNA-metiltransferasa, 234
DNA-polimerasa
- dependiente de DNA, 236f, 263
- resistente al calor, 260
- secuenciación, 258
DNA-topoisomerasa II, inhibición, 252
DNAc (copia del DNA, cDNA), 256
DNAdc (DNA de doble cadena (dsDNA), 456
DNAsa, 236, 268
- inhibidores, sustrato de las caspasas, 448
Doble hélice, 68
- síntesis, 258
Dogma central, 230
Dolicol, 44, 156, 220
- anclaje de lípidos, 210
Dolor
- alivio con acetilsalicilato, 438
- cininas, 437
- control mediante eicosanoides, 438
Dominio
- SH2, 412
- - STAT, 440
- SH3, 412
Dominio C2, 413
Dominio de homología con pleckstrina (PH), 412
Dominio de unión de la fosfotirosina, 412

Dominios
- canal iónico, 402
- inmunoglobulina, 310
- proteína adaptadora, 412
- receptor, 418
Dominios de interacción, 412
Dominios del receptor, 400
Dopa, 52, 171, 434
Dopa-descarboxilasa, 434
Dopacromo, 171
Dopamina, 52, 434
- neurotransmisor, 362
- receptores, 365
Dopamina, dependencia, 435
Dopamina-β-monooxigenasa, 435
Dopaminérgico(a), 358, 434

E
E2F (factor de transcripción), 446
ECA, enzima convertidora de la angiotensina, 339, 421
Ecdisona, 46
ECL, Véase *Célula ECL*
EcoRI, 236, 256
Ecuación de Gibbs-Helmholtz, 18
Ecuación de Henderson-Hasselbach, 14
Edema, 312
EDTA, inhibición de la coagulación, 296
EEB (encefalopatía espongiforme bovina), 222, 370
EF-hand (motivo de unión al calcio; Mano EF), 413
Efecto Bohr, 286
Efector alostérico, 80, 286
EG05 (inhibidor de esterasas), 364
Eicosanoide, 36f, 437f
- acciones, 438
- alergia, 313
- biosíntesis, 438
- sustrato de CIP, 324
Eje hipotálamo-hipofisario, 416
- glándula tiroides, 426
Elastasa, 162, 268, 272, 363
Elastina, 352
Electrodo, 13
Electrófilo, 10
Electroforesis, 280
- DNA, 260
- proteínas, 280
Electroforesis en gel
- DNA, 258f
- proteínas, 280
Electrólito, 2, 384
- excreción, 336
- orina, 334
- recuperación, 336
- sangre, 278
Electrones, 2
- cadena de transporte, 120
- configuración, 2
- fuente, 96
- transferencia, 10
- transporte, 122
Elemento de acople, 412
Elemento de control, 240f
Elemento de respuesta al cAMP (ERC), 242, 410
Elemento de respuesta hormonal (ERH, HRE), 242, 418
Elementos vestigiales, 2, 384
- cofactor de enzimas, 778
- componentes esenciales de la nutrición, 383
Eliminación, 10
Elongación (alargamiento), transcripción, 240, 250
Embarazo (gestación)
- hormonas, 422
- indicador, GCH, 432
- síntesis de progesterona, 422
Embolia, 296, 300
Embrionario, desarrollo
- apoptosis, 448
- control hormonal, 414
Empalme, 232, 244, 245
- alternativo, expresión de receptores, 400
Emulsión, 24
- digestión de los lípidos, 274
Emulsionamiento, ácidos biliares, 320
Enanismo, 433
Enantiómetro, 4, 48
Encefalina, 362
Encefalopatía espongiforme bovina (EEB), 222
Endergónico(a), 16f, 97
Endocitosis, 210, 214
- LDL, 214, 282f
- mediada por el receptor, 214, 282f
- receptores de transferrina, 388
- tiroglobulina, 427
- transporte, 211
Endocrino(a), 416
Endolisosoma, 224
Endonucleasa, 236, 256
- de escición, 254
- flap, 238
Endopeptidasa, 162

- digestión, 266f
Endorfina, 362
Endosoma, 194, 224
Energía, 16
- almacenamiento, 330
- conservación, 16, 108
- demanda, 382
- densidad, 372
- diagrama, 20
- eléctrica, 17
- equilibrio, 382
- fuente, 96
- química, 17, 96, 104
- requerimiento diario, 332
- reserva, 36, 333
- suministro, 378
- - célula muscular, 346
- transformación, 16
- utilización, tejido adiposo, 330
Enfermedad de Alzheimer, 222, 370
Enfermedad de Anderson, 143
Enfermedad de Basedow, 313
Enfermedad de las células I, 218
Enfermedad de Cori-Forbes, 143
Enfermedad de Creutzfeld-Jakob (ECJ), 222, 370
Enfermedad de Crohn, 313
Enfermedad de Gaucher, 42, 158, 224
Enfermedad de Gierke, 142, 187
Enfermedad de Glanzmann, 356
Enfermedad de Hartnup, 276
Enfermedad del jarabe de arce, 176
Enfermedad de Menkes, 390
Enfermedad neurodegenerativa, 370
Enfermedad de Nieman-Pick, 42
Enfermedad de Parkinson, 371, 434
Enfermedad de Pompe, 143, 224
Enfermedad de Sandhoff, 42
Enfermedad de Wegener, 313
Enfermedades autoinmunes, 312
- esclerosis múltiple, 371
- miastenia grave, 370
- síndrome de Addison, 420
Enlace
- alquilante, 254
- energía para hidrólisis, 22
- N-glucosídico, 64
Enoil ACP reductasa, 151
Enoil-CoA, 147
Enoil-CoA-hidratasa, 147
Enoil-CoA-isomerasa, 149
Enolasa, 107, 131
Entalpía, 8, 16
- de evaporación, 22
- modificación, 18
Enterocinasa, 162, 272
Enterocito, 266, 275
Enteropeptidasa, 162, 270f
Entropía, 18
Envejecimiento, 126
Envoltura; membrana, 456
Enzima(s)
- acción inhibidora, sustancias, 20, 54, 72
- actividad, 76
- - catalítica, 76
- - medición, 78
- - unidad internacional, 76
- alostérica, 80
- análisis, 84
- - plasma y suero, 300
- bioquímica patológica, 94
- cascada
- - apoptosis, 448
- - coagulación de la sangre, 295
- - sistema del complemento, 309
- catálisis, 72
- centro activo, 73f
- cinética, 76f, 81
- clases principales, 72
- clasificación, 72
- coenzima, 73
- cofactor, 78
- defecto, 95
- - congénito, 94
- desnaturalización, 78
- diagnóstico, 94
- digestión, 266
- especificidad de acción, 72
- estereoespecificidad, 72
- fundamentos, 72
- inhibición, 82
- - CIP, 324
- isostérica, 80
- mecanismos de reacción, 76
- medición de la actividad, 78
- membrana, 208f
- mitocondrias, 206
- modificadora de ácidos nucleicos, 236
- moduladora, 100
- núcleo celular, 254
- papel en el metabolismo, 96
- regulación, 80, 100
- regulada por ligandos, 400
- saliva, 268
- secreción pancreática, 268
- sustancia inhibidora, 82
- sustrato, 73

Enzima(s) *(Cont.)*
- - especificidad, 72
- translocación, 205
- velocidad máxima, 76
Enzima clave, 100
- biosíntesis de ácidos grasos, 150
- metabolismo de los lípidos, 145
- transferencia en el núcleo celular, 204
- vida media, 160
Enzima convertidora de la angiotensina (ECA), 339, 421, Véase también *Angiotensina, enzima convertidora (ECA)*
Enzima disociadora (metabolismo del glucógeno), 137
Enzima efectora, 401
- sistema de señal, 413
Enzima ramificada (metabolismo del glucógeno), 137
- enfermedad por almacenamiento de glucógeno, 143
Epidermólisis ampollar, 356
Epigenética, 234
Epimerasa, 73
Epimerización, 28
Epímero, 28
Epinefrina, 171, 434
Episódico, 416
Epo, 334, 441
Epóxido, 322, 326
Equilibrio, 16
- constante, 18
- potencial, 108, 360
ERC (elemento de respuesta a cAMP), 242, 410
Erección, 408
Ergosterol, 47
Eritroblastosis fetal, 298
Eritrocito, 278, 286
- concentrado, 290, 298
- conversión de la glucosa, 372
- degradación, 190
- fase de resorción, 376
- hierro, 389
- metabolismo, 290
- promoción de la formación, mediante citocinas, 441
Eritrocitos
- donación; donante de, 299
Eritromicina, 252
Eritropoyesis, 388
Eritropoyetina (Epo), 334, 441
- hipoxia, 126
Eritrosa-4-fosfato, VHM, vía de la hexosa monofosfato, 133
Erk (MAPK), 412, 428
Escherichia coli, 196
Esclerodermia, 313
Esclerosis múltiple, 313, 371
Escorbuto, 350, 356, 394
Escualeno, 44, 156
Esferocitosis, 301
Esfingofosfolípido, 42
Esfingolípidos, 36, 42
- biosíntesis, 154
- hígado, 318
- metabolismo de los lípidos, 145
- neuronas, 358
- proteína activadora, 42
- síntesis, 145
Esfingolipidosis, 42
Esfingomielina, 42
- biosíntesis, 154
- membrana, 209
Esfingomielinasa, 42
Esfingosina, 36, 42
- metabolismo de los lípidos, 145
Espacio intermembranas, mitocondrias, 206
Espacio, de la matriz, 120, 206
Especies de oxígeno reactivas (EOR), 288
Espectrina, 198
Espermatozoides, desarrollo, 422
Espermina, peroxisoma, 226
Espliceosoma, 66, 244
Estado R, 80
Estado T, 80
Estado de transición, 10, 20, 74
Estatina (hormona inhibidora), 416, Véase también *Hormona inhibidora (estatina)*
Estatina (hormona), 416
Estatina (inhibidor de la HMG-CoA.reductasa), 158
Éster, 7
- disociación, 11
- simple, 36
Esterano, 46
Esterasa, 73
- inhibidor, 364
Estercobilinógeno, 190
Estereoespecificidad, 72
Estereoisómero, 4
Esterificación, 323
Esteroide(s), 36, 44f
- alcaloide, 46
- glucósido, 45

- sexuales, 422
Esterol, 36, 46
- éster, 36
- esterasa, 268
- sustrato de CIP, 324
- transportador, 156
Estigmasterol, 46
Estómago, 270
- gastrina, 435
Estradiol, 46, 422f
- control mediante
- - GCH, 433
- - LH, 422
- receptor, 419
- transporte plasmático, 281
Estreptocinasa, 252, 296
Estreptomicina, 252
Estrés
- activador de proteína-cinasas, 447
- catecolaminas, 434
- cortisol, 420
- desencadenante de la apoptosis, 448
- estimulación de la hormona tiroidea, 427
- oxidativo, 288
Estriol, 422
Estrógeno, 386, 422
- osteoporosis, 356
- receptor, 419
- receptor, modulador específico (MERE, SERM), 356
- tejido adiposo, 330
Estrona, 422
Estroncio, 384
Estructura cuaternaria, 56
Estructura primaria, 56
Estructura secundaria, 56
Estructura terciaria, 56
Estructura, citoesqueleto, 200
Etanal, 326, 328
Etanol, 326
- acciones, 328
- concentración letal, 326
- concentración en sangre, 326
- contenido energético, 383
- degradación, 326
- - degeneración grasa del hígado, 158
- distribución, espacio, 326
- efectos, 326
- gastritis, 276
- hiperuricemia, 186
- metabolissmo, 326
- peroxisomas, 226
- resorción, 272
- suministro, 328
- sustrato de CIP, 325
- valor calórico, 326, 382
Etanolamina, 40, 52
Éter, 6
Éter-fosfolípido, 40
- peroxisoma, 226
Eubacterias, 195
Eucariota (eucarionte), 194
Eucromatina, 204, 234
Excitación, estimulación mecánica, 398
Excreción, 334
Excreción, hígado, 314
Exergónico, 16f
Exocitosis, 210, 214
- insulina, 428
- neurotransmisor, 358
- transporte, 211
Exón, 232
- empalme, 245
Exonucleasa, 236
Exopeptidasa, 162
- digestión, 266
Exosoma, 194
Exportina, 204
Extinción, 84
Extragenital, acción
- andrógenos, 422
- estrógenos, 422
Extremo
- 3' y 5' de los péptidos, 69
- amino, 57
- C, 56, 57
- DNA/RNA, 68
- N, 56, 557

F

Factor activador de las plaquetas (FAP), 40
- alergia, 312
Factor antihemofílico, 295
Factor asociado a TBP (TAF, FAT), 240
Factor capacidad, 16
Factor Christmas, 295
Factor del complemento, 280
Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1 y 2), 432
Factor de crecimiento tisular, MEC, 354
Factor de elongación, 202, 250
Factor estabilizador de la fibrina, 295
Factor estimulador de colonias (FEC, CSF), 440
Factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos (GM-CSF), 441
Factor extrínseco, 394

Factor Hagemann, 295
Factor de intensidad, 16
Factor de intercambio de guanina-nucleótido (GEF), 404, 412
Factor intrínseco, 90, 268, 394
Factor liberador, transcripción, 250
Factor de necrosis tumoral α, 441, 448
Factor rhesus, 298, Véase también *Rh*
Factor de Stuart-Prower, 295
Factor de transcripción IID (TFIID), 240, Véase también *TFIID*
Factor(es) de crecimiento, 414, 437
- ciclo celular, 444
- inhibición de la apoptosis, 448
- metabolismo de los huesos, 386
- migración de cinesina y dineína, 202
- vía de la MAP-cinasa, 412
FAD (flavinadenina dinucleótido), 86
- cadena respiratoria, 121
- CIP, 324
- complejo vitamínico B2, 394
- FAD/FADH2, potencial normal, 13
- piruvato deshidrogenasa, 112
FADD (fas-associated death domain), 448
Fago, 252, 454
Fagocito(s), 278
- mononucleares, sistema, 190
Fagocitosis, 214, 448
- inducción mediante opsonización, 309
Fagosoma, 214, 302
Falla multiorgánica (deficiencia orgánica múltiple), 440
Faloidina, 198
Fármaco(s)
- formación de conjugados, 322
- sustrato de CIP, 324
- transporte en el plasma de la sangre, 281
Farnesil difosfato, 156
Farnesol, 44
- anclaje lipídico, 210
Fas
- FADD (fas-associated death domain), 448
- ligando, 448
- - defensa inmunitaria, 304
- receptor, 448
Fase de ayuno, 378
- acidosis metabólica, 292
Fase folicular, 422
Fase G0, 444
Fase G1, 444
Fase G2, 444
Fase luteínica, 422
Fase M, 444
Fase de postresorción, 378
- hígado, 318
Fase S, 444
Favismo, 132
Fenillactato, 176
Fenilacetato, 176
Fenilalanina, 51, 95
- aminoácido esencial, 383
- aminotransferasa, 167
- degradación, 161, 169f
- hidroxilasa, 171
- - defecto, 176
- - defecto enzimático, 95
- metabolismo, 171
Fenilcetonuria, 95, 176
Fenilpiruvato, 95, 176
Fenobarbital, 190
Fenprocoumon, 296
Fermentación, 98, 110
Ferrireductasa, 388
Ferritina, 388f
Ferrodoxina, 164
- potencial normal, 13
Ferroportina, 390
Ferroquelatasa, 388
Ferroxidasa, 388
Fibra alimentaria, 32, 266
Fibra(s), 352
- colágenas, 350
- molécula, 198
- sustancia, 267
Fibrilina, 352
- defecto, 356
Fibrilla(s), 352
- colágenas, 350
Fibrinógeno, 280, 294
Fibrinólisis, 278, 280, 296
Fibroblasto, 348
Fibroína, 58
Fibronectina, 352
Fibrosis, 328
Filamento, 198
- deslizante, 340
- fino, 341
- grueso, 341
- intermedio, 58, 198f
Filohidroquinona, 393
Filoquinona, 44, Véase también *Vitamina K*
- antagonistas, 296
- coagulación de la sangre, 294
Filtración, 334
Filtro de selectividad, 402

Fimbrina, 201
Fischer, proyección, 4, Véase también *Proyección de Fischer*
- aminoácidos, 48
- glucosa, 29
Fitanoil-CoA-hidroxilasa, 158, 226
Fitilo, residuo, 44
Fitol, 44
- resorción de calcio, 384
- síndrome de Refsum, 158
Fitosterol, 156
Flatulencia, 276
Flavina, 12, 63, 86, 395
- coenzima, 86
Flavinadenina dinucleótido, 86, Véase *FAD*
Flavinmononucleótido, 86, Véase *FMN*
Flavoproteína transferidora de electrones (FTE), 147
Flipasa, 208
Fluidez, membrana, 208
Flúor
- apatita, 348
- necesidad diaria, 384
5-fluordesoxiuridina, 455
5-fluordesoxiuridina-monofosfato, 455
5-fluoruracilo, 454
Fluoruración, 348
Fluoruro
- cuidados dentales, 348
- deficiencia, 390
FMN, 86
- cadena respiratoria, 121
- CIP, 324
- complejo vitamínico B_2, 394
- potencial normal, 13
Fodrina, 201
Folículo, 423
- tiroideo, 426
Folitrofina, Véase *Hormona folículo estimulante*
Forbolester, 452
Forma lactímica, 186
Formilo, residuo, 63
Formilo-metionina, 250
Fórmula química, 4
Fosfatasa
- ácida
- - lisosoma, 224
- - marcador tumoral, 453
- - osteoclastos, 348
- alcalina (FA), 269
- - diagnóstico, 94
- - diagnóstico enzimático, 301
- - osteoblastos, 348
- InsP3, 406
- lisosomal, 225
- PDH específica, 102
Fosfatidato (ácido fiosfatídico), 36, 40
- metabolismo de los lípidos, 145
- síntesis de grasas, 154
Fosfatidato-fosfatasa, 155
Fosfatidil-citidiltransferasa, 155
Fosfatidilcolina, 40, 93, 154
- membrana, 209
Fosfatidiletanolamina, 40
- biosíntesis, 154
- membrana, 209
Fosfatidilinositol (PtdIns), 40, 154, 406
Fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PtfInsP3), 412
Fosfatidilinositol-3-cinasa (PtdIns-3-cinasa, PI3K, PI3C), 155, 412, 428
Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PtfInsP2), 40, 154, 406
Fosfatidilinositol-4-fosfato (PtdInsP), 154
Fosfatidilserina, 40
- biosíntesis, 154
- desencadenante de la apoptosis, 448
- membrana, 209
Fosfátidos, 36, 40
Fosfato
- transferencia, 105
Fosfato (ácido fosfórico), 15
- búfer del plasma, 292
- contenido en la orina, 335
- resorción de calcio, 384
- transporte, 105, 118
Fosfato de calcio, 348
Fosfoadenosina-fosfosulfato (PAPS), 92
- formación de conjugados, 322
Fosfodiesterasa
- cAMP-específica, 407
- - control del metabolismo del glucógeno, 140
- control del metabolismo del glucógeno, 141
- específica de cAMP, 406
- específica de cGMP, 405
- - erección, 408
- metabolismo del glucógeno, 141
Fosfoenolpiruvato PEP), 107, 131
- carboxicinasa (PEP-CK, PEP-CC), 102, 429
- - control del metabolismo, 103
- - enzima clave, 129
- - gen, 232
- - gluconeogénesis, 135

- - inducción mediante cortisol, 420
- - regulación, 139
- - riñones, 339
- - transcripción, 242
- gluconeogénesis, 135
Fosfoesfingolípido, 43
Fosfofructocinasa (PFK, FFC), 131
- enzima clave, 129
- regulación, 139
2-fosfoglicerato, 107, 131
- gluconeogénesis, 135
Fosfoglicerato-cinasa, 131
Fosfoglicerato-mutasa, 131
Fosfoglicérido, biosíntesis, 154
Fosfoglucoisomerasa, 137
Fosfoglucomutasa, 317
Fosfogluconato deshidrogenasa, 133
6-fosfoglucónico, ácido, vía de la hexosa monofosfato, VHM, 133
6-fosfogluconolactona, vía de la hexosa monofosfato, VHM, 133
Fosfoglucosidasa, proteína lisosomal, 225
Fosfohidrolasa, magnesio, 79
Fosfoinosítide, 413
Fosfolipasa, 40
- A2 (PLA2), 268, 405, 438
- - digestión de los lípidos, 274
- - inhibición mediante lipocortina, 439
- C (PL-C), 405, 411
- - enzima efectora para neurotransmisores, 365
- C-β (PLC-β), 404f, 411
- - lisosomal, 225
- C-γ (PLC-γ, 412
Fosfolípido(s), 25, 36, 40
- bilis, 268
- coagulación de la sangre, 294
- digestión, 266
- digestión de los lípidos, 274
- hígado, 318
- membrana, 208
- metabolismo de los lípidos, 145
- síntesis, 145
- - REG (RER), 216
- transporte en la sangre, 282f
Fosfopanteteína, 8
- biosíntesis de ácidos grasos, 150
Fosfopiruvato-hidratasa (enolasa, 106
Fosfoproteína-fosfatasa (PP, FF), 410
Fosforibosil-aminotransferasa, 102
Fosforibosilamina, 182
Fosforibosildifosfato, 180f
- sintasa (PRPP-sintasa), 102
Fosforibosildifosfato-sintasa (PRPP-sintasa), 102
Fosforilación, 62
- cascada, 428
- enzimas, 100
- histona, 234
- oxidativa, 120
- - músculos, 344
Fosforilación oxidativa, 97, 104, 120, 344
- mitocondrias, 206
Fosforilación/desfosforilación
- complejo ciclina/Cdk, 446
- metabolismo del glucógeno, control, 140
- piruvato-deshidrogenasa, 103
Fosforilasa, 129, 137
Fósforo, 2
- demanda diaria, 384
Fosfotirosina, 413, 428
Fosfotransferasa, 73
- coenzima de, 89
- defecto, 218
- proteína lisosomal, 225
Fotoliasa, 254
Fotometría, 84
Fotometría espectral, 84
Fotorreactivación, 254
Fotorreceptor, 368
Fotosíntesis, 16, 96
- hemo, 86
Fotosistema II, manganeso, 79
Foxo, 102, 242, 429
Fragina, 198
Fragmento Fab, 310
Fragmento Fc, 34
- receptor, mastocito, 312
Fragmento de Okazaki, 238, Véase también *Okazaki, fragmento de*
Frataxina, 127
Frío
- cadena respiratoria, 125
- estimulación de la hormona tiroidea, 427
Fructosa, 28, 129
- intolerancia, 142, 276
- metabolismo, 143
- - hígado, 316
- transporte, 272
Fructosa bifosfato aldolasa, 317
Fructosa-1,6-bifosfato, 131, 135
Fructosa-1,6-bisfosfatasa
- enzima clave, 129
- gluconeogénesis, 135
- inducción mediante cortisol, 420

- regulación, 139
Fructosa-1-fosfato, metabolismo en el hígado, 316
Fructosa-2,6-bifosfato, 139
Fructosa-2,6-bisfosfatasa, 139
Fructosa-6-fosfato, 131
- gluconeogénesis, 135
- vía de la hexosa monofosfato, 133
Fructosa-6-fosfato-2-cinasa, 139
FSH (hormona folículo estimulante), 422
FTE (flavoproteína transferidora de electrones), 147
- cadena respiratoria, 121
FTE-deshidrogenasa, 147
Fucosa, 30, 31
- antígeno de grupos sanguíneos, 299
Fuerza, 32
Fuerza de corte, desintegración celular, 194
Fuerza motora protónica, 108
Fumarasa, 114
Fumarato (ácido fumárico), 4, 115
- degradación de aminoácidos, 168
- formación a partir de aminoácidos, 171
- fumarato/succinato, potencial normal, 13
Fungistático, 252
Furosemida, 336

G
G2/M, punto de control, 444
GABA (4-aminobutirato, ácido γ-aminobutírico), 52
- acción del etanol, 326
- metabolismo cerebral, 366
- neurotransmisor, 362
- receptores, 365
GABA-aminotransfereasa, 167
GABA-derivación (shunt), 366
GABA-érgico, 366
Galactitol, 95, 142
Galactocinasa, 317
Galactosa, 30, 95, 317
- antígeno de grupos sanguíneos, 299
- biosíntesis, 316
- degradación, generalidades, 129
- metabolismo, 143
- - hígado, 316
- receptor, 280
- transporte, 272
Galactosa-1-fosfato, 95, 316
- galactosemia, 142
Galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa
- defecto enzimático, 95
- galactosemia, 142
Galactosemia, 95, 142, 316
Galactosidasa, gen, 243
Galactosil-ceramida, 42
Galactosil-transferasa, 299
Gamma
- carboxiglutamato, 294
- carboxilación, 62, 296, 392
- carboxilasa, 392
Gamma-glutamiltranspeptidasa (GGT)
- aumento en aldoholismo, 328
- diagnóstico enzimático, 301
Gamma-proteína, 370
Ganglios linfáticos, 302
Gangliósido, 36, 43
- biosíntesis, 154
- degradación, defecto, 224
- membrana, 209
Gangliosidosis, 42
GAP (proteína activadora de GTPasa), 404
Gap junction (unión de hendidura, nexo), 403
Gas explosivo, reacción, 18
Gas noble (gas inerte), 2
Gas(es)
- constante, 19, Véase también *Constante de los gases*
- formación en los procesos digestivos, 276
- transporte en la sangre, 279, 287
Gastrina, 270, 276, 436
- estimulación de la secreción de insulina, 276
Gastritis, 276
GCH (gonadotrofina coriónica), 432
GDP (guanosindifosfato), proteína G, 404
GEF (factor de intercambio de nucleótidos), 404
Gelatina, 350
Gelsolina, 198
Gen(es), 230f
- biblioteca, 258
- cantidad total, 232
- clonado(s), 259
- doméstico(s), housekeeping genes, 242
- estructura, 232, 242
- expresión
- - transducción de señales, 399
- múltiples, 302
- secuencia, 68
- sonda, 258
- técnica, 256
- terapia génica, 262

Gen(es) *(Cont.)*
- - SCID (severe combined immunodeficiency, inmunodeficiencia severa combinada), 186
- transcripción, 240
Genética molecular, 229
Genitales
- efecto de los andrógenos, 422
- efecto de los estrógenos, 422
Genoma, 232
- daños; apoptosis, 449
- mitocondrial, 126
Geranildifosfato, 156
Geranilgeraniol, anclaje de lípidos, 210
Geraniol, 44, 45
Gestágeno, 422, Véase también *Progesterona*
- receptor, 419
GH (hormona de crecimiento, somatotrofina, DTH), 54, 432
- acciones metabólicas, 372
- receptor, 55
GHRH (somatoliberina), 432
Gigantismo, 433
GIP, Véase *PIG*
Girasa, inhibidor, 252
Glándula de Brunner, 268
Glándula de Lieberkühn, 268
Glándula(s)
- accesorias, acción andrógena, 422
- endocrinas, 414
- periféricas, 417
Glía
- células; metabolismo, 366, Véase también *Célula(s) de la glía, metabolismo*
- proteína fibrilar ácida, 198
Gliceral, 316
- 3-fosfato, 107, 131
- - gluconeogénesis, 135
- - vía de la hexosa-aminofosfato (VHA), 133
- 3-fosfato-deshidrogenasa, 107, 131
- - fosforilación de cadenas del sustrato, 106
- - gluconeogénesis, 135
Glicerato, 316
Glicerol, 39, 316
- digestión de los lípidos, 274
- metabolismo intermedio, 99
- metabolismo de los lípidos, 145
- sustrato de la gluconeogénesis, 134
Glicerol-3-fosfato
- acetiltransferasa, 135
- deshidrogenasa, 119, 331
- - gluconeogénesis, 135
- metabolismo de los lípidos, 145, 154
Glicerol-cinasa, gluconeogénesis, 135
Glicerolípido, 36, 40
- biosíntesis, 154
Gliceroneogénesis, 331
Glicina, 51
- amindinotransferasa, 345
- colágeno, 58
- conjugada con ácidos biliares, 320
- degradación, 161, 169
- fibroína, 58
- formación de conjugado, 322
- neurotransmisor, 362
- presencia en el colágeno, 350
- receptores, 365
- síntesis de creatina, 344
- síntesis de hemo, 188
Glicinación, 430
Glioxilato, ciclo, 116
Glioxilato, peroxisoma, 226
Glioxilato-aminotransferasa, 226
Globina, gen, 263
Globulina, 280
Globulina de unión a hormonas sexuales, 422f
GLP-1 y 2 (péptido similar al glucagón), 428, 432, 436
- estimulación de la secreción de insulina, 376
Glucagón, 432
- acción sobre el cAMP, 407
- acciones metabólicas, 372
- biosíntesis de ácidos grasos, 150
- comida(s), 376
- control de CREB, 242
- control del metabolismo del glucógeno, 140
- fase postresorción, 378
- fase de resorción, 376
- glucemia, 372
- metabolismo en el ayuno, 379
- metabolismo de los hidratos de carbono, 138
- péptido similar (GLP-1 y 2), Véase *GLP-1 y 2 (péptido similar al glucagón)*
- receptor, 243
Glucano, 32f
Glucemia, 30
- nivel, 332, 372, 376
- - control por el hígado, 312
- - regulación hormonal, 372

- procedencia, 378
Glucoamilasa, 272
Glucocálix, 42, 208, 220
Glucocinasa, 317
- compartimentación, 100, 140
- enzima clave, 129
- regulación, 139
- translocación, 140
Glucoconjugado, 34
Glucocorticoide(s), 420, Véase también *Cortisol*
- control de la fosfolipasa A2, PLA2, 438
- formación del jugo gástrico, 270
- inhibición
- - de la fosfolipasa A2, 439
- - de la prostaglandina-H2-sintasa, 439
- receptor, 419
Glucoesfingolípido, 43
Glucogénesis (glucosíntesis), 136
- generalidades, 129
Glucogenina, 32, 137
Glucógeno, 32, 93, 161, 168f
- aminoácidos, 134
- degradación, 136, Véase también *Glucogenólisis*
- - defecto(s), 142, 224
- - regulación hormonal, 373
- enfermedades por almacenamiento, 142
- fase postresorción, 378
- hígado, 314
- metabolismo, 136
- - hígado, 316
- - localización en el citoplasma, 196
- - regulación, 136, 140
- - trastornos, 142
- musculatura, 344
- reserva de energía, 333
- síntesis, 129, 136
- - regulación hormonal, 373, 432
- suministro de combustible, 372
Glucógeno-fosforilasa, 137
- cinasa, 141
- coenzima, 394
- control, 138f
- defecto(s), 346
- enfermedad por almacenamiento de glucógeno, 143
Glucógeno-sintasa, 137
- cinasa 3 (GSK-3), 428
- - metabolismo del glucógeno, 141
- control, 140
- enfermedad por almacenamiento de glucógeno, 143
- enzima clave, 129
- regulación, 139
Glucogenólisis (degradación del glucógeno), 136
- defecto(s), 142, 224
- generalidades, 129
- músculo, 141
- promoción mediante
- - adrenalina, 435
- - glucagón, 432
Glucogenosis, 142, 224
Glucolípido, 36, 40f
- membrana, 208
- metabolismo hepático, 316
Glucólisis, 130
- aerobia, 99, 130
- - generalidades, 129
- - glucagón, 432
- - localización en el citoplasma, 196
- - reacciones, 130
- - tejido adiposo, 330
- - zonificación, 315
- anaerobia, 110
- - eritrocitos, 290
- - generalidades, 129
- - músculo, 141, 344
Glucólisis anaerobia, 110
- eritrocitos, 290
- generalidades, 129
- músculo, 141, 344
Gluconeogénesis, 99, 134
- conexión con
- - ciclo del citrato, ácido cítrico, 116
- - ciclo de la urea, 172
- control mediante
- - cortisol, 420
- - GH e IGF, 432
- - glucagón, 432
- fase postresorción, 378
- generalidades, 129
- localización en el citoplasma, 196
- promoción mediante adrenalina, 435
- RE, 216
- regulación hormonal, 373
- riñones, 335, 338
- zonificación, 315
Gluconolactona, 29, 85
Gluconolactonasa, 133
Glucoproteína(s), 34, 210, 220
- ácida, 281
- estómago, 268
- membrana, 209
- metabolismo hepático, 316

Glucoproteína(s) *(Cont.)*
- plasma sanguíneo, 280
- resorción-vitamina B_{12}, 90
- saliva, 268
- síntesis, 220
Glucorerebrosidasa, 158
Glucosa, 28, 31, 131
- activada, 92
- captación
- - diabetes mellitus, 431
- - GH e IGF, 432
- - regulación hormonal, 373
- cerebro, 366
- control mediante
- - catecolaminas, 434
- - cortisol, 421
- - glucagón, 433
- - insulina, 431
- deficiencia, 140
- demanda de los eritrocitos, 290
- determinación, 85
- determinación enzimática, 84
- formación durante la gluconeogénesis, 135
- glucemia (concentración en la sangre), 279, 376, 379
- intolerancia, desencadenada por cortisol, 420
- metabolismo, 110
- - hígado, 316
- metabolismo en el ayuno, 378
- metabolismo del glucógeno, 137
- procedencia, 378
- prueba de tolerancia, oral (PTG), 376
- reserva de energía, 333
- transformación, 372
- transportador (Glut o SGLT), 212
- - dependiente del sodio (SGLT), 212, 272
- - Glut 1-5, 212
- - Glut 2, 376
- - Glut 4, 124, 141, 331, 428
- - Glut 4, control por la insulina, 428
- - hígado, 316
- - intestino, 272
- - linfocitos B, 376
- - trastorno, 276
- transporte, 212, 272
- utilización, 373, 379
Glucosa en sangre, Véase *Glucemia*
Glucosa-1-fosfato, 28, 93
- metabolismo del glucógeno, 137
Glucosa-1-fosfato-uridiltransferasa, 317
Glucosa-6-fosfatasa, 134, 216
- enfermedad por almacenamiento de glucógeno, 143
- enzima clave, 129
- gluconeogénesis, 135
- hígado, 316
- regulación, 139
Glucosa-6-fosfato, 28, 93
- 131
- gluconeogénesis, 135
- metabolismo del glucógeno, 137
- vía de la hexosa monofosfato, 133
Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, 133
- desintegración de eritrocitos, 301
Glucosa-6-fosfato-isomerasa, 131
- gluconeogénesis, 135
Glucosa-oxidasa, 84, 85
Glucosaminoglucano, 34, 354
- degradación, defecto, 356
- inhibición de la coagulación, 296
- MEC (matriz extracelular), 352
Glucosidasa, 73, 221
- ácida α-
- - enfermedad por almacenamiento de glucógeno, 143
- complejo, 272
- digestión de los lípidos, 266
- lisosomal, 225
O-glucósido, 28
Glucosil-fosfatidil-inositol (GPI)
- anclaje lipídico, 210
- enzima digestiva, 272
Glucosilación, 62
- colágeno, 350
- proteína fibrilar ácida, 220
Glucosilceramida, 42
Glucosiltransferasa, 73, 221
Glucostato, 316
Glucosuria, 430
Glucotransferasa (enzima ramificada del glucano), 137
- enfermedad por almacenamiento de glucógeno, 143
Glucuronato (ácido glucurónico, 29f, 34
- proteoglucanos, 354
Glucuronidación, 323
- zonificación, 315
Glucurónido
- bilirrubina, 190
- metabolismo hepático, 316
Glucuronil-transferasa, 191, 323
Glut, Véase *Transportador de glucosa*
Glutamato (ácido glutámico), 51, 169
- acción del etanol, 326
- degradación, 161, 169

- desaminación, 167
- familia, 174
- metabolismo, 168
- metabolismo cerebral, 366, 367
- neurotransmisor, 362
- proceso de la visión, 368
- receptores, 365
Glutamato de sodio, 366
Glutamato-descarboxilasa, 366
Glutamato-deshidrogenasa (GLDH), 165, 173, 375
- diagnóstico enzimático, 94, 301
- riñones, 339
Glutamato-γ-semialdehído, 169
Glutamilcisteína, 175
Glutamina, 51, 107
- degradación, 161, 169
- desaminación, 167
- formación de conjugados, 322
- gluconeogénesis, 374
- metabolismo cerebral, 367
- riñones, 338
- síntesis, 107
- - zonificación, 315
- transporte de nitrógeno, 374
Glutamina-fosforibosilamidotransferasa, 103
Glutamina-sintetasa, 54, 165, 366, 374
- acoplamiento energético, 106
Glutaminasa, 165f, 173, 366, 374
- riñones, 339
Glutaminérgico(a), 362, 366
Glutatión, 86, 174, 288
- antioxidante, 288
- biosíntesis, 175
- eritrocitos, 290
- formación de conjugados, 322
- GSSG/2 (glutatión oxidado), potencial normal, 13
- peroxidasa, 52, 289
- - eritrocitos, 290
- - zonificación, 315
- reacción con etanal, 328
- reductasa, 288f
- s-transferasa, zonificación, 315
- sistema de transporte, 329
Gluten, 54
Gonadotrofina coriónica (GTH, hCG), 432
GOT, 167, Véase *Aspartato-aminotransferasa*
Gota, 186
- tofos, 186
GP120, 457
Gp130, 440
GPCR (receptor acoplado a la proteína G), 400, 404, 412
- biosíntesis de hormonas esteroides, 425
- proteincinasa, 411
- rodopsina, 368
GPI, anclaje (glucosil-fosfatidil-inositol, anclaje)
- anclaje de lípidos, 210
- enzima digestiva, 272
GPT (glutamato-piruvato-transaminasa), 167, Véase *Alanina aminotransferasa*
Gradiente de carga, 210
Gradiente de concentración, 210
Gradiente electroquímico, 16, 108, 210, 402
Grado de organización (grado de orden), 18
Gramicidina, 252
Gramnegativo, 252
Granulocito, 278, 302, 312
- promoción de la formación por citocinas, 441
- sistema inmune, 302
Granzima, 304
Grasa neutra, 38, Véase también *Grasa y Triacilglicerol*
- síntesis, 154
Grasa(s), 36, 154
- biosíntesis, 154
- bloqueante, 276
- contenido energético, 383
- distribución en el cuerpo, 383
- hidrólisis en el tracto digestivo, 274
- hígado, 318
- metabolismo, 144
- nutrición, 99, 382
- resorción, 274
- sustancia sustituta, 276
- transporte en la sangre, 282
Grb2 (proteína adaptadora), 412, 428
Grelina, 432
Gripe, 456
GroEL, 222
GroES, 222
Grupo
- carboxilo, coenzima, transferencia, 395
Grupo C1
- coenzima, 394
- metabolismo intermedio, 184
- transferencia, 90
Grupo formilo, transferencia, 91
Grupo funcional, 6
Grupo hidroxi fenólico, 422

Grupo hidroxi alquilo
- tiamindifosfato, 113
- transferencia, 88, 394
Grupo polar, lípidos de la membrana, 208
Grupo prostético, 78
Grupo(s)
- amino, transferencia, 89
- carbonilo, 6
Grupos sanguíneos, 298
- glucolípidos, 42
GSH, Véase *Glutatión*
GSK-3 (glucógeno-sintasa-cinasa 3), 141, 428
GTP (guanosintrifosfato)
- formación, 115
- gluconeogénesis, 134
- proteína G, 404
GTPasa, 405
- alargamiento de la transcripción, 250
- exportina, 205
- importina, 205
- proteína activadora (GAP), 404
- proteína G, 401, 404
- terminación de la transcripción, 250
- transporte entre el núcleo celular y el citoplasma, 204
- tubulina, 198
GTPasa similar a Ras, 404
Guanidina, 7
Guanidinio, grupo, 50
Guanidinoacetato-metiltransferasa, 345
Guanilato-ciclasa, 369
- NO, 408
Guanina, 65, 180
Guanosina, 64, 180
Guanosina-monofosfato (GMP), degradación, 180
Gulonolactona-oxidasa, 394

H
H+-ATPasa
- riñones, 337
- síntesis de ATP, 120f
H+/K+ ATPasa, 79
H2, bloqueador (antagonista de la histamina), 276
H_2O_2, 20, 288
Habón, histamina, Véase *Histamina, habón*
Halógeno, 3
Haptocorrina, 268
Haptoglobina, 280, 281
HAT (histona-acetiltransferasa), 234
Haworth, representación de, 28
HbA1c, 430, Véase también *Hemoglobina*
HDAC (histona-desacetilasa), 234
HDL (high density lipoprotein, lipoproteína de alta densidad, 282, 285
- función y destino, 284
- plasma sanguíneo, 281
- transporte de colesterol, 284
HDL-colesterol, nivel, 332
Heces, color, 190
Hefestina, 390
Helicasa, 240
Hélice de reconocimiento, 418
Helicobacter pylori, 276
Helio, configuración electrónica, 3
Hematocrito, 278
- hipoxia, 126
Hematoma, 190
Hemiacetal, 6, 28, 420
- aldosterona, 420
Hemicelulosa, digestión, 272
Hemo, 87, 188f, 286
- biosíntesis, 188
- - mitocondrias, 206
- coenzima, 86
- degradación, 190
- enzima, 388
- hierro, 389
- proteína, 190, 388
- transporte de electrones, 120
Hemo a, 123
- cadena respiratoria, 121
Hemo a3, cadena respiratoria, 121
Hemo b, 324
- cadena respiratoria, 121
Hemo c, 123
Hemo c1, cadena resapiratoria, 121
Hemocromatosis, 390
Hemodiluyente, 296
Hemofilia, 294
Hemoglobina
- cooperatividad, 286
Hemoglobina (Hb), 54, 188, 286
- búfer, 292
- comparación con la mioglobina, 344
- concentración en sangre, 301
- degradación, 190
- glucosilación, 430
- HbA1c, 430
- hierro, 384, 388
- Met-Hb, 286, 290
- unión en el plasma sanguíneo, 281
Hemoglobinopatía, 300
Hemólisis, 190
Hemoproteína, 180, 388
Hemorragia, 390

Hemosiderina, 388f
Hemostasia, 278, 294
- AINE (antiinflamatorios no esteroides), 438
- control mediante eicosanoides, 438
Hemoxigenasa, 190
Henderson-Hasselbach, ecuación, Véase *Ecuación de Henderson-Hasselbach*
Hendidura sináptica, 359
Heparina, 354
- determinación de LPL, 300
- inhibición de la coagulación, 296
- mastocitos, 436
Hepatitis, 456
- diagnóstico enzimático, 95, 301
- enfermedad autoinmune, 313
- etanol, 328
Hepatocito, 194, 314
- ácidos biliares, 320
Hepatomegalia, glucogenosis, 142
Hepcidina, 390
Heroína, 362
Heterociclo aromático, 64
Heterocromatina, 204, 234
Heterodímero, receptor, 418
Heterofagia, 224
Heteroglucano, 32
Hexocinasa, 131, 317
- enzima clave, 129
- regulación, 139
- translocación, 140
Hexosa, 31
Hexosa-1-fosfato-uridiltransferasa, 317
Hexosa-monofosfato, vía (VHM), 99, 132
- eritrocitos, 290
- generalidades, 129
- localización en el citoplasma, 196
- tejido adiposo, 330
Hexosaminidasa, 42
HFE (proteína de hemocromatosis), 390
Hialuronato (ácido hialurónico), 33f, 354
- MEC, 353
Hibridación, 259
Híbrido, 258
Hidratación, 22
Hidrato de carbono (carbohidrato), 28
- almacenamiento, 276
- componente de la nutrición, 382
- contenido energético, 383
- digestión, 266, 272
- distribución en el cuerpo, 383
- generalidades, 128
- metabolismo, 128
- - bioquímica patológica, 142
- - diabetes mellitus, 430
- - hígado, 314f
- - regulación, 129, 138f
- reserva, 136
Hidrocarburo, 36
Hidroclorotiazida, 336
Hidrófilo, 22f
Hidrófobo, 24, 60
Hidrógeno, 2
- potencial normal, 13
- puente(s), 22
- - concentración en el plasma sanguíneo, 292
- - iones, 14, Véase también *Protones*
- - proteína(s), 56, 60
- transferencia, coenzima, 395
- uniones, 6
Hidrógeno fosfato, concentración en sangre, 279
Hidrolasa, 72, 224
Hidrólisis, 105
- enzimática, 266
Hidroperoxi-ácido graso, 438
Hidroquinol, 86
3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA), 156, 318
Hidroxi-ácido graso, 438
Hidroxiurea, 454
3-hidroxiacil-CoA-deshidratasa, 153
3-hidroxiacil-CoA-deshidrogenasa, 147
Hidroxiapatita, 348, 387
3-hidroxibutirato, 318, 374, 378
Hidroxibutirato-deshidrogenasa, 319, 375
- diagnóstico, 94
Hidroxicolesterol, receptor, 419
Hidroxidiazepam, 323
Hidroxilación, 62, 325
- biosíntesis de ácidos biliares, 320
- biosíntesis de hormonas esteroides, 424
- biotransformación, 322
- residuo de lisina, 350
- residuo de prolina, 350
Hidroxilamina, mutágeno, 254
Hidroxilasa
- 11,17 y 21-hidroxilasa, 421
- 7α-hidroxilasa, 320
- - enzima clave, 145
- biosíntesis de hormonas esteroides, 424
Hidroxilisina, 350
- colágeno, 58
3-hidroximetil-CoA-sintasa, 319
Hidroximetilbilano-sintasa, 168

3-hidroximetilglutaril-CoA-liasa, 319
3-hidroximetilglutaril-CoA-reductasa, enzima clave, 145
3-hidroxioacil-CoA, 147
Hidroxipalmitoil-ACP-deshidratasa, 151
Hidroxiprolina, 350
- colágeno, 58
Hielo, 22
Hierro, 2
- almacenamiento, 388
- componente de proteínas, 384
- configuración electrónica, 3
- deficiencia, 300, 390
- degradación del hemo, 190
- demanda diaria, 384
- distribución, 388
- economía, 388
- enzima, 79
- ERO (especies reactivas de oxígeno), 288
- excreción, 388
- metabolismo, 388
- proteínas, 164, 388
- protoporfirina, 188
- reciclado, 388
- transporte, 388
- - en el plasma sanguíneo, 281
Hierro/azufre (Fe/S), grupo, 86, 120f, 164, 389
- cadena respiratoria, 121
Hígado, 314
- bilis, 320
- biotransformación, 322
- células, 194
- cirrosis, 328, 390
- contenido energético, 332
- conversión de la glucosa, 372
- diabetes mellitus, 431
- equilibrio ácido-base, 292
- fase de resorción, 376
- fetal, 302
- funciones, 314
- gluconeogénesis, 134
- graso, 158
- lipogénesis, 154
- metabolismo, 314
- metabolismo de los aminoácidos, 374
- metabolismo en el ayuno, 378
- metabolismo del glucógeno, 136
- metabolismo de los hidratos de carbono, 316
- metabolismo del hierro, 389
- metabolismo de los lípidos, 318, 374
- oferta de combustible, 373
- síntesis de creatina, 344
Hígado graso, 328
- alcoholismo, 329
- diagnóstico enzimático, 301
- enfermedad por almacenamiento de glucógeno, 143
Hill, coeficiente, Véase *Coeficiente de Hill*
Hiperamoniemia, 176
Hiperbilirrubinemia, 190, 371
Hipercolesterolemia, 284
Hiperglucemia, 373, 430
- etanol, 326
Hiperlipidemia, 300, 430
- etanol, 326
Hiperpolarización, 360, 368
- membrana postsináptica, 358
- proceso de la visión, 368
Hiperuricemia, 180, 186
- enfermedad por almacenamiento de glucógeno, 143
- etanol, 326
Hiperventilación, 292
Hipervitaminosis, 392
Hipoclorito, granulocito, 302
Hipófisis, 417
- ciclo menstrual, 422
Hipoglucemia, 366, 372
- enfermedad por almacenamiento de glucógeno, 143
- etanol, 326
- glucogenosis, 142
Hipotálamo, 417
- ciclo menstrual, 422
Hipoventilación, 292
Hipovitaminosis, 392
Hipoxantina, 178f, 184
Hipoxantina-fosforribosiltransferasa, 180, 455
- defectos, 186
Hipoxia, 126, 390
- cerebro, 366
Histamina, 52, 270, 276, 436
- acciones, 436
- alergia, 312
- control, mediante gastrina, 436
- neurotransmisor, 362
- receptores, 436
Histamina, habón, 436
Histaminérgico(a), 436
Histidina, 49f
- aminoácido esencial, 383
- curva de disociación, 48
- degradación, 161, 169f
- desaminación, 166

- metiltransferasa, Véase *Histidina-metiltransferasa*
- precursora de la histamina, 436
Histidina-metiltransferasa, 436
Histona, 54, 234
- acetiltransferasa (HAT), Histona-acetiltransferasa (HAT)
- desacetilasa (HDAC), Histona›desacetilasa (HDAC)
- núcleo celular, 204
- síntesis, ciclo celular, 445
Histona-acetiltransferasa (HAT), 234
Histona-desacetilasa (HDAC), 234
HIV, 456
HLA (antígeno humano asociado a leucocitos), 306, 312
HMG-CoA, 145, 318
HMG-CoA-reductasa, 145, 156
Homeostasis, 278
- ácidos, 334
- control hormonal, 414
- electrólitos, 334
- energía, 330
Homocisteína, 52, 184
- determinación alterada, 176
Homocistinuria, 176
Homodímero, receptor, 418
Homogentisato-dioxigenasa, defecto, 176
Homoglucano, 32
Hongos, 195
- antibióticos, 252
Hormona(s), 398, 415, Véanse también los nombres específicos
- acciones, 415
- biosíntesis, 415
- circuito de control, 416
- digestión, 415
- eje, 416
- - histamina, 436
- excreción, 414
- generalidades, 414
- glandulares, 416
- gonadotrófica, 416
- hidrófila, 428
- homeostasis, 415
- inactivación en el hígado, 314
- jerarquía, 416
- lipófila, 418
- - relación con oncogenes, 450
- mecanismo de acción, 418
- metabolitos, 415
- nivel, 414
- nivel en plasma, dinámica, 416
- proliferación, crecimiento y desarrollo, 415
- promotora de tumores, 453
- receptor, 414
- respuesta, 414
- riñones, 334
- secreción controlada por la somatostatina, 436
- sistema, 414f
- tracto gastrointestinal, 437
- transporte, 279, 415
- transporte, 414
- vitaminas como precursoras, 392
Hormona antidiurética (ADH), 212, 336, 338, 421, 432, Véase también *Vasopresina*
Hormona folicular, 422
Hormona foliculoestimulante (FSH), 422
Hormona gastrointestinal, 270, 428, 436
Hormona gonadotrófica (gonadotrofina), 424
Hormona inhibidora (estatina, 416, Véase también *Estatina (hormona inhibidora)*
Hormona juvenil, 44
Hormona liberadora, 416
Hormona liberadora de corticoides, corticoliberina (CRH, HLC), 412, 416
Hormona luteínica, 422
Hormona luteotrófica, 417, 424
Hormona proteica, endocitosis, 214
Hormona tiroidea, 426
- receptor, 419
Hormona tisular, 414, 436
- intestino, 376
Hormonas sexuales, 422
- globulina de unión, 281
Hormonas esteroides, 44f, 418
- biosíntesis, 424
- familias, 424
- formación de conjugados, 322
- inactivación, 424
- mecanismos de acción, 418
- metabolismo, 424
- metabolismo de los lípidos, 145
- síntesis, 145
- - REG, RER, 216
- sustrato de CIP, 324
- transporte, 281, 424
Hormonas, sistema de transporte por vía hemática, 414
Hsp (proteína del shock térmico)
- hsp60, 222
- hsp70, 218, 222

Hsp (proteína del shock térmico) *(Cont.)*
- hsp90, 222, 418
Hueso(s), 348
- acción de los andrógenos, 422
- colágeno, 350
- control mediante
- - eicosanoides, 438
- - hormona del crecimiento, GH, 433
- dolores, 356
- formación, 348
- fractura, diagnóstico enzimático, 301
- MEC, 352
- remodelado, 386

I
Ictericia, 190, 328
- obstructiva, 190
IDDM, 430, Véase también *Diabetes mellitus tipo I*
IDL (lipoproteína de densidad intermedia, LDI), 282
Iduronato (ácido idurónico), 31, 34
- glucosaminoglucano, 354
IgA, 310
- plasma sanguíneo, 281
IgD, 310
- plasma sanguíneo, 281
IgE, 310
- alergia, 312
- plasma sanguíneo, 281
IGF-1, 432
- tejido adiposo, 331
IGF-2, 432
IgG, 55
- estructura, 311
- plasma sanguíneo, 281
IgM, 310
- plasma sanguíneo, 281
IL-6, receptor, 440
Importina, 204
Impresión digital, genética, 260
Inactivación
- CIP, 324
- proteolítica, 100
Incretina, 428, 436
Índice de masa corporal (IMC), 332
Inducción, 101
- transcripción, 256
Inestabilidad, dinámica, 198
Infarto, 300
Infarto del miocardio, 296, 332, 346
- diagnóstico enzimático, 95
Infección, desarrollo, 303
Inflamación, 304
- acción inhibidora, sustancias, 420
- control mediante
- - citocinas, 441
- - eicosanoides, 438
- histamina, 437
- mediada por PGH-sintasa (prostaglandina-endoperóxido-sintasa), 438
Influenza, virus, 456
Información genética, 68, 230
Información hereditaria, 231
Inhibición, 82
- alostérica, 82
- cinética, 82
- competitiva, 82
- constante, 82
- enzima, 101
- mixta, 82
- no competitiva, 82
- por contacto, 452
- tipo, 82
Inhibidor, 82
- alostérico, 80
Iniciación
- complejo de
- - traducción, 248
- traducción, 248
- transcripción, 240
INK4, 446
Inmunidad, 302, 304
Inmunoanálisis, 310
Inmunodeficiencia, 310
Inmunodeficiencia combinada severa (SCID), 186
Inmunoglobulina (Ig), 54, 310
- A, 310, Véase también *IgA*
- clases, 310
- D, 310, Véase también *IgD*
- dominios, 310
- E, 310, Véase también *IgE*
- G, 55, 310, Véase también *IgG*
- glucoproteína, 34
- M, 306, 310
- plasma sanguíneo, 280
- superfamilia, 306
Inmunosupresores, 420
Inmunotolerancia, 312
INOS (NO-sintasa-inducible), 408
Inosinamonofosfato, 178
Inositol, 40
Inositol-1,4,t-trifosfato, 40, 403
INR (relación normalizada internacional, valor del tiempo de coagulación), 296
Inserción, 255
InsP3 (inositoltrifosfato), 40, 154, 406

- acción de las hormonas sobre, 407
Insulina, 54, 428
- acciones metabólicas, 372
- antagonista, 428
- biosíntesis, 428
- biosíntesis de ácidos grasos, 150
- cadena A, 429
- cadena B, 429
- comidas, 376
- concentración, variación, 138
- control de la secreción, 103
- deficiencia, 430
- diabetes mellitus, 332, 430
- elemento de respuesta hormonal, 242
- estructura primaria, 428
- fase postresorción, 378
- fase de resorción, 376
- fosfodiesterasa, 406
- glucemia, 372
- Glut-2, 212
- mecanismo de acción, 428
- metabolismo del glucógeno, 140
- metabolismo de los hidratos de carbono, 138
- nivel de cAMP, 406
- péptido C, 428
- piruvato-deshidrogenasa, 112
- receptor, 243, 411, 428
- resistencia, 332, 430
- secreción
- - inhibición por la adrenalina, 435
- - regulación, 376
- tejido adiposo, 330
- tejidos dependientes, 430
Integrina, 352
- defectos, 356
Intensificador, 242, 418
Interconversión, 100f, 410
- control del metabolismo, 102
- control del metabolismo del glucógeno, 140
- piruvato-deshidrogenasa, 112
Interfase, 444
Interferón (IFN), 440
- multiplicación de virus, 302
Interleucinas (IL), 304, 440
Intestino
- bacterias, 320
- biotransformación, 322
- control por eicosanoides, 438
- epitelio, 268
- - digestión, 266
- fase de reabsorción, 376
- flora, vitamina K, 392
- metabolismo de los aminoácidos, 374
- metabolismo del hierro, 389
- metabolismo de los lípidos, 374
- peristaltismo, 276, 436
Intestino delgado
- colecistocinina (CCK), 436
- pH, 14
- secreción, 268
Intoxicación, 322
Intrón, 230f
- empalme, 245
Inulina, 30f
Invertasa, 30
Ion(es)
- amonio, 164, 172
- - asimilación, 164
- - constante ácida, 15
- - contenido en la orina, 335
- - riñones, 338
- bomba, 212, 402
- canal(es), Véase *Canal(es) iónico(s)*
- concentración
- - control por hormonas, 414
- - regulación por transducción de señales, 399
- distribución, 109
- excreción, 336
- flujo, 402
- ingreso, 360
- inorgánicos
- - componentes celulares, 196
- producto, 14
- transporte en el plasma sanguíneo, 281
Irradiación, 454
IRS (sustrato receptor de insulina), 412, 428
Islotes de Langerhans, 432
Isoaloxazina, 86
Isocitrato, 115
- deshidrogenasa, 114
Isoenzima, 346
Isoleucina, 51
- aminoácido esencial, 383
- degradación, 161, 169f
Isomerasa, 72, 90
Isomerasa cis-trans, 73
Isomería, 4
Isomerización, 10
- cis-trans, 368
- cobalamina, 395
Isómero cis-trans, 4, 38
Isómero constitutivo, 4
Isómero E/Z, 4

Isómero en espejo, 4
Isómero, geométrico, 4
Isopentenildifosfato, 44, 156
Isopentenilo-AMP, 44
Isoprenilación, 44
Isopreno, 44
- activo, 156
Isoprenoide, 37, 44
- anclaje lipídico, 44, 210
- nutrición, 99
Isostérico, 80
Isquemia, 346

J
Jano, cinasa, 411, 440
Joule, 16
Jugo gástrico, 268f
- pH, 14

K
Kernicterus, 190, 371

L
Lactacidosis, 292
- etanol, 326
- glucogenosis, 142
- MELAS, 127
Lactación, 433
Lactámica, forma, 186
Lactasa, 272
- deficiencia, 276
Lactato (ácido láctico), 4, 131
- concentración en la sangre, 279
- determinación, 85
- formación en los músculos, 141, 344, 347
- metabolismo en el colon, 276
- resorción de calcio, 384
- riñones, 339
- sangre-pH, 292
- sustrato de la gluconeogénesis, 134
Lactato-deshidrogenasa (LDH), 72, 85, 131
- determinación de la actividad, 84
- diagnóstico enzimático, 94, 301
- gluconeogénesis, 135
- músculos, 141
Lactato/H+, simporte, 141
Lactoferrina, 388
Lactona, 132
Lactosa, 30
- degradación, control, 316
- formación, 316
- intolerancia, 276
- operón, 243
- sintasa, 317
Lambert-Beer, ley de, 84
Laminina, 352f
- defecto, 356
Lana, 58
Langerhans, islotes, Véase *Islotes de Langerhans*
Lanosterol, 156
Lanzadera de glicerofosfato, 118
- gluconeogénesis, 134
Lazo, estructura, 245
LDL (low density lipoprotein), 282, 285
- biosíntesis de hormonas esteroides, 424
- captación, 214
- endocitosis, 214
- plasma sanguíneo, 281
- receptor, 284
- transporte del colesterol, 284
Leche, 30
- eyección, 433
Leche materna, 30
Lecitin-colesterol-acetiltransferasa (LCAT), 283f
Lecitina, 40, 158
Lectina, 280
- vía de la; sistema del complemento, 308
Lectura, dirección de la
- ácidos nucleicos, 64, 68
- péptidos, 57
Leguminosas, trastornos de la digestión, 276
Leptina, 330
Leucemia, 312
- inhibidores contra la tirosina-cinasa, 452
Leucina, 51, 169f
- aminoácido esencial, 383
- degradación, 161
Leucocito basófilo, histamina, 436
Leucocitos, 278
- atracción mediante eicosanoides, 438
- leucemia, 212
- migración, control mediante cininas, 437
Leucotrieno, 438
Ley de acción de las masas, 15, 18
Ley de Lambert-Beer, 84
LH (hormona luteotrófica, luteotrofina), 422
- acción sobre el cAMP, 407
- concentración,variación, 417
Liasa, 72, 89
Liberina, 416

Licopina, 289
Ligamentos, MEC, 352
Ligando, 100
Ligandos de receptores
- dominios de unión, 418
- relación con oncogenes, 450
Ligasa, 72, 136
- aminoácido-tRNA, 230, 246
- coenzima, 89
Lignina, digestión, 266, 272
Lineweaver-Buck, Véase *Diagrama de Linewweaver-Buck*
Linfocito B, 302, 304
- alergia, 312
- maduración en la médula ósea, 349
Linfocito T citotóxico, 304
Linfocito T helper, 304, 456
- alergia, 312
Linfocito(s) T, 302
- activación, 306
- citotóxico, apoptosis, 449
- promoción de la diferenciación mediante citocinas, 441
- receptor, 302, 306
Lipasa
- digestión, 266, 274
- hormonosensible, 125, 375
- inhibición por la insulina, 430
- lisosómica, 225
- metabolismo de los lípidos, 144
- secreción pancreática, 268
Lipasa hormonosensible, 145, 330
- sistema hormonal, 414
Lípido(s), 36
- alcoholes, 36
- anclaje, 36, 44, 210
- biosíntesis en membranas, 208
- complejos, biosíntesis, 154
- concentración en la sangre, 279
- digestión, 266
- doble capa, 209
- enfermedad por almacenamiento, 158
- funciones, 37
- generalidades, 36
- hidroperóxido, eritrocito, 290
- membrana, 209
- metabolismo, 144
- - bioquímica patológica, 158
- - diabetes mellitus, 430
- - generalidades, 144
- - glucagón, 432
- - hígado, 314, 318
- - REG, 216
- - tejido adiposo, 330
- metabolito, control de la transcripción, 418
- peroxidación, 288, 328
- peróxido, 288
- - radicales, 288
- transporte, 281, 374
Lipidosis, 224
Lipocortina, 438
Lipofucsina, 224
Lipogénesis, 145
- promoción mediante estrógenos, 422
- regulación hormonal, 373
- tejido adiposo, 330
- zonificación, 315
Lipólisis, 145
- control mediante
- - adrenalina, 435
- - cortisol, 420
- - GH, 433
- - IGF, 432
- regulación hormonal, 373
- tejido adiposo, 330
Liponamida, 86, 112
- potencial normal, 13
Liponato (ácido lipónico), 63, 86
Lipoproteína (complejo liproteico), 281
- biosíntesis en
- - hígado, 314
- - intestino, 274
- composición, 283
- digestión de los lípidos, 274
- plasma sanguíneo, 280
Lipoproteína-lipasa (LPL), 282, 300, 330, 375
- defectos, 300
- enzima clave, 145
- tejido adiposo, 331
Lipostatina, 276
5-lipoxigenasa, 438
Lipoxigenasa, vía de la, 438
Lisilhidroxilasa, 350, 356
Lisiloxidasa, 356
- cobre, 384
Lisina, 51
- aminoácido esencial, 383
- degradación, 161, 169f
Lisofosfatidato, 154
Lisofosfolípido, 40
Lisosoma, 194, 224
- degradación de la tiroglobulina, 427
- pH, 14
Lisozima
- granulocitos, 302
- saliva, 268

Lupus eritematoso, 313
Luz, 368, 398
- absorción, 85
- energía, 17
- fuente de energía, 97
- monocromática, 84
- reacción, 96
Luz ultravioleta, 254
- efecto mutágeno, 254
LXA4 (eicosanoide), 439
LXE4 (eicosanoide), 439

M
M13 (fago), 456
Macroelemento, 3, 384
Macrófago, 278, 304
- apoptosis, 448
- aterosclerosis, 300
- promoción de la formación mediante citocinas, 441
- sistema inmune, 302
Macromolécula, 196
Maduración
- proteínas, 222
- RNA, 244
Magnesio
- complejo ATP, 105
- concentración en la sangre, 279
- deficiencia, 384
- demanda diaria, 384
- enzima, 79
Malaria (paludismo), 132
- anemia falciforme, 300
- favismo, 132
- talasemia, 300
Malato (ácido málico), 115f
- deshidrogenasa, Véase *Malato-deshidrogenasa*
- enzima, 117
- lanzadera, 118
Malato-deshidrogenasa, 114
Malato/glutarato, transportador, 119
Malignidad, 453
Malonil-CoA
- biosíntesis de ácidos grasos, 151
- inhibidor de la carnitinaáciltransferasa, 147
Malta, 30
Maltosa, 30
Manganeso, 2
- demanda diaria, 384
- enzima, 79
Manitol, 30
Manosa, 28f
- metabolismo hepático, 316
- proteína lisosomal, 224
Manosa-6-fosfato, 224
Manteca, 348
MAO (monoamino-oxidasa), 52, 363, 434f
- cobre, 384
- inhibidor, 53
MAP-cinasa
- vía, 412
MAP-cinasa (MAPK, Erk), 412, 428
MAPKK (MAPK-cinasa, MEJ), 412, 428
Mastocitos
- alergia, 312
- histamina, 436
Materia, estructural, 36
Matriz extracelular (MEC), 163, 354
- degradación de proteínas, 354
- enfermedades, 356
- receptor, 353
MCAD (acil-CoA-deshidrogenasa de cadena media), defecto, 158
MEC (matriz extracelular), 348, 352
- degradación de proteínas, 354
- enfermedades, 356
- receptor, 353
MEC (metil-etil-cetona, MAPKK), 412, 428
Mediador, 362, 398, 414, 436
- eicosanoide, 438
- histamina, 436
- NO, 408
Medicamento(s)
- alergia, 313
- punto de ataque, 94
Medicamentos, degradación, 322
- interacción con el etanol, 326
Medio interno, 278
Médula ósea, 302
- metabolismo del hierro, 389
Melanina, 95, 171
- defecto, 176
MELAS (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas), 127
- síndrome, 346
Melatonina, neurotransmisor, 342
Membrana, 208
- ataque por factores del complemento, 308
- ataque a la, complejo, 308
- basal, 354
- conservación de la energía, 108
- diferencia de pH, 109
- distribución iónica, 109
- estructura y componentes, 208
- lípidos, 208

- potencial, 108, 210, 360
- - fuerza impulsora para el transporte, 118
- - regulación mediante transducción de señales, 399
- procesos de transporte, 210
- protección, 288
- proteínas, 210
- - canal de iones, 402
- - integrales, 209f, 400
- - periféricas, 209f
- - síntesis, 220
- - tipos, 211
- proteínas de transporte, 212
- receptor, 398f
- - relación con los oncogenes, 450
Memoria
- histamina, 436
- sistema inmune, 304
Menaquinona, 45
Menstruación, 423
- ciclo, 422
- hierro, 408
Mentol, 44
MEOS, Véase *Alcohol-oxidasa microsomal*
6-mercaptopurina, 454
Mercumar, 296
Mercurio, intoxicación, 322
MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas), 127
Metabolismo, 71, 90, 96
- aerobio y anaerobio, 110
- - placa dental, 349
- anabólico, 96
- catabólico, 96
- control, 103
- - mediante hormonas, 414
- efectos del cortisol, 372
- en el ayuno, 378
- funciones del hígado, 315
- hidratos de carbono, 128
- hormona del crecimiento, 432
- integración, 372
- mitocondrias, 206
- regulación mediante transducción de señales, 399
- regulación de un canal de iones, 101
- SNC, 366
- trastornos, 94
- vías, 96
- - regulación, 100
Metabolismo aerobio, 110
Metabolismo anaerobio, 110
Metabolismo energético, 104, 119
- cerebro, 366
- generalidades, 110
- músculos, 344
- - en acción, 347
- - en reposo, 347
- regulación, 124
Metabolismo intermedio, 96f
- hígado, 314
- riñones, 334
Metabolito, 96
- activación, 92
- nivel, 378
- - modificaciones, 94
- pool, 96f
- regulador, 83
- transporte, 118, 279
Metabolito rico en energía, 6, 92, 100
Metafase/anafase, punto de control, 444
Metahemoglobina (Met-Hb), 286, 290
- reductasa, eritrocitos, 290
Metal, 3
- cofactor de enzimas, 78
- componente redox activo, 12
- elemento regulador (ERM), 322
- proteína, compleja, 61
Metal alcalino, 2
Metal alcalinotérreo, 3
Metales de transición, 2
Metales, subgrupos, 2
Metales pesados
- desintoxicación, 322
- inhibición enzimática, 83
Metaloproteinasa de la matriz (MPM), 163, 354
- metástasis, 452
Metalotioneína, 322
Metano, 22
Metástasis, 452
Metenilo
- Tetrahidrofolato (THF), 90
- transferencia del grupo, 91
2-metil-1,3-butadieno, 44
Metil-tetrahidrofolato (metil-THF), 185
Metilación
- biosíntesis de catecolaminas, 434
- biotransformación, 322
- cobalamina, 395
- coenzima, 88
- síntesis de creatina, 344
- timina, 184
5-metilcitosina, 235
Metilcobalamina (metil B_{12}), 91, 184, 395

Metileno
- ácido tetrahidrofólico (metileno-THF), 90, 184, 455
- tetrahidrofolato-reductasa, 185
- transferencia del grupo, 91
Metilglucósido, 28
Metilguanidina, 66
7-metilguanosina, 245
Metilmalonato, acidemia, 176
Metilmalonil-CoA, 90
- mutasa, 171
- - defectos, 177
- producto de degradación de aminoácidos, 171
- producto de degradación de la pirimidina, 180
Metilnitrosamina, mutágeno, 254
Metilo, grupo, 63
- activado, 88
- transferencia, 89f
Metiltransferasa, 237
- coenzima, 89f
5-metiluracilo, 68
Metilxantina, 406
Metionina, 51
- aminoácido esencial, 383
- degradación, 161, 169f
- factor de transcripción, 250
- metilación de la homocisteína, 184
- S-adenisilmetionina (SAM), 88
- sintasa, 184
- - defecto, 176
Método de terminación de la cadena (secuenciación del DNA), 258
Metotrexato, 454
Mevalonato, 156
Mevalonildifosfato, 157
MHC (CMH, complejo mayor de histocompatibilidad), proteína, 306
Miastenia grave, 365, 370
Micelios, 24
- digestión de los lípidos, 274
- formación, 268
Michaelis, Véase *Constante, de Michaelis*
Microelementos (oligoelementos), 384
Microfilamentos, 198f
Microglobulina, 306
Microminerales, componentes esenciales de la nutrición, 383
Microorganismos
- del colon, 272
- sistema inmune, 302
Microtúbulos, 198
- proteína asociada, 198f
- transporte, 202
Microvellosidades, 200
- epitelio intestinal, 268
Miel, 30
Mielina, vaina, 358
- desmielinización, 371
Mieloperoxidasa, 303
Mimetismo molecular, 312
Mineral(es), 384
- componentres de la nutrición, 382
- contenido corporal, 384
- deficiencia, 384
- - enfermedades, 390
- demanda diaria, 384
- resorción, 384
Mineralización, 348, 386
Mineralocorticoide, 420, Véase también *Aldosterona*
- receptor, 419
Minibandas (comosomas), 234
Miocinasa, 344
Miofibrilla, 340
Mioglobina, 188, 344
- degradación, 190
- hemo, 86
- hierro, 384, 388
Miopatía, 126
Miosina, 54, 202, 340f
- motor molecular, 202
Miotonía, 346
Miristilación, 63
Mitocondria(s), 194, 206
- cadena respiratoria, 120
- defectos, 126
- estructura y funciones, 206
- membrana, 120, 206
- migración, 201
- relaciones con el citoplasma, 118
- sistemas de transporte, 119
Mitosis, 444
Mixedema, 313
Modificación
- post-traducción, 58, 221
- - colágeno, 350
- proteínas, 62
- reactivos, 83
Modulador específico del receptor de estrógenos (MERE, SERM), 356
Moho, toxinas, 198
Mol, 16
Molécula de adhesión celular, 352
Molécula diana de medicamentos, 95
Molibdeno
- demanda diaria, 384

- enzima, 79
Monoacilglicerol, 38, 154, 274
- metabolismo de los lípidos, 145
- resorción, 274
- síntesis de grasas, 154
Monoaminooxidasa (MAO), 52, 363, 434f
- cobre, 384
- inhibidor, 53
Monocarboxilato, transportador, 119
Monocina, 440
Monocromático, 84
Monooxigenasa, 324
- biosíntesis de hormonas eteroides, 424
- flavina, 86
- hemo, 86
Monosacárido, 28f
- resorción, 272
Monoterpeno, 44
Monóxido de carbono, 190
- unión con el citocromo, 324
Morfina, 362
Mosaico fluido, 208
Motivo AAA, 202
Motoneurona, 242
Motor
- citoesqueleto, 200
- proteína, 54, 202
Movimiento, falta de, 356
MRP, Véase *Proteína relacionada con la resistencia a drogas múltiples*
Mucina, 268f
- gastritis, 276
- promoción de la secreción mediante ecosanoides, 438
Mucopolisacaridosis, 224, 356
Mucus, estómago, 268, Véase también *Mucina*
Muerte cerebral, 366
Multicelulares, 195
Muramoil-pentapéptido-carboxipeptidasa, 252
Mureína, 32, 252
Muscarina, 364
Musculatura esquelética, 340
- metabolismo energético, 346
Músculo (musculatura), 340
- acción de los andrógenos, 422
- contenido energético, 332
- contracción, 340
- - control, 342
- - motor molecular, 202
- conversión de la glucosa, 372
- diabetes mellitus, 431
- distrofia, Véase *Distrofia muscular*
- dolor, 346
- fase de resorción, 376
- fibras, blancas y rojas, 344
- GH, IGF, 432
- hipertrofia, 346
- liso, 342
- - adrenalina, 435
- - control mediante eicosanoides, 438
- metabolismo, 344
- metabolismo de los aminoácidos, 374
- metabolismo en el ayuno, 378
- metabolismo del glucógeno, 136
- oferta de combustible, 373
- proteínas, 54
- relajación, 364
Mutación, 254, 451
- por error de lectura (desplazamiento), 254
- formación de oncogenes, 450
- genes mitocondriales, 346
- puntual, 254, 300
- somática, 302
Mutágeno, químico, 254
Mutarrotación, 28
Mutasa, coenzima, 91
Myo-inositol, 40
Myt1, 446

N

Na+/Ca2+-antiporte (intercambiador), 342, 408
Na+/K+-ATPasa, 108, 336, 360
NAD (nicotinamida-adenina-dinucleótido), 86
- biosíntesis
- - de la amida del ácido nicotínico, 394
- - del triptófano, 394
- - en el núcleo celular, 204
- cociente NADH/NAD, 326
- espectro de absorción, 85
- NAD(P)/NAD(P)H, potencial normal, 13
- nicotinato, 394
- sustrato de la toxina del cólera, 404
NADH, 115
- cadena respiratoria, 121
- deshidrogenasa, 121
- eritrocitos, 290
- espectro de absorción, 85
- formación, 115
- metabolismo intermedio, 99
- papel en el metabolismo, 97
- piruvato-deshidrogenasa, 112

NADP, 86
- nicotinato, 394
NADPH
- coenzima de
- - biosíntesis de ácidos grasos, 150
- - biosíntesis del colesterol, 156
- - degradación del hemo, 190
- - deoxirribonucleótido-sintasa, 185
- - monooxigenasas dependientes del citocromo P450, 324
- - reducción de GSSG, 289
- - ribonucleótido-reductasa, 184
- - síntesis de NO, 409
- eritrocitos, 290
- oxidasa, 303
- papel en el metabolismo, 97f
- vía de la hexosa monofosfato, 133
Natriuresis, control mediante PNA, 433
Necrosis, 448
- diagnóstico enzimático, 301
- infarto del miocardio, 346
Nefrona, 334
Neomicina, 253
Neón, configuración electrónica, 3
Neonato(s)
- detección sistemática (screening), 94, 176
- ictericia, 190
Nernst, ecuación de, 12, Véase también *Ecuación de Nernst*
Neurofilamento, 198
Neurohipófisis, oxitocina y vasopresina, 433
Neurohormona, 358, 414
Neurona, 358
- requerimiento energético, 366
Neurona postsináptica, 363
Neurona presináptica, 358, 363
Neuropéptido, 362
Neurosecreción, 362
Neurotransmisor(es), 358, 362, 398, 414
- acción, 362
- agonistas, 362
- antagonistas, 362
- biosíntesis, 362
- captación en el hígado, 362
- degradación, 362
- excitadores, 364
- excreción, 362
- exocitosis, 214, 362
- inhibidores, 362
- precursores, 362
- receptores, 364
- regulación de un canal iónico, 402
- sinapsis, 358
- terminación de la acción, 362
Neutral, 14
Niacina, 394
Nicotina, 364
- gastritis, 276
Nicotinamida-adenina-dinucleótico-fosfato, 86, Véase también *NADP*
Nicotinamida, 394
Nicotinamida-adenina-dinucleótico, 86, Véase también *NAD*
NIDDM, Véase *Diabetes mellitus tipo II*
Nidógeno, 354
Níquel, 384
- alergia, 313
Nitrato, 164
Nitrificación, 164
Nitrogenasa, 165
Nitrógeno, 2, Véase también *Nitrógeno total*
- circulación, 164
- combinaciones, 7, 164
- excreción, 164, 378
- fijación, 164
- grupo, 3
- metabolismo, 164
- monóxido (NO), 165, 406f, 437
Nitrógeno total
- concentración, 379
- contenido en la orina, 335
Nitroglicerina, 408
No metales, 2
No polar (apolar), 24
NO-sintasa (NOS), 408
Nódulo radicular, 164
Nódulo de Ranvier, 359
Noradrenalina, 434
- acciones, 435
- desacoplador, 124
- neurotransmisor, 362
- receptores, 365
- transportador (NET), 434
Noradrenérgico, 434
Norepinefrina, Véase *Noradrenalina*
NOSE (NO sintasa endotelial), 408
NOSN (NO-sintasa neuronal, nNOS), 408
NPY (neuropéptido Y), 330
Nucleasa, 236
- digestión, 266
- lisosomal, 225
Núcleo, 194, 204
- disolución, 449
- división, ciclo celular, 445
- envoltura, 204

- esqueleto, 234
- exportación, 205
- importación, 205
- lámina, 198
- laminina, 204
- membrana, 204
- modificado, 453
- proteínas, 204
- secuencia de localización, 204, 418
Nucleobase, 64
Nucleófilo, 10
Nucleoide, 196
Nucléolo, 204
Nucleoplasma, 204
Nucleoporina, 204
Nucleósido, 64
- difosfato, 89
- - coenzima, 88
- difosfato-cinasa, 114, 184
- fosfato-cinasa, 184
- neurotransmisor, 362
- trifosfato (NTP), 64
- - coenzima, 92
- - forma de almacenamiento de energía química, 104
Nucleosoma, 234
Nucleotidiltransferasa, 89
- coenzima de, 89
Nucleótido(s), 64f
- biosíntesis, 184
- - inhibidor, 454
- complementario, 68
- degradación, 180
- metabolismo, 178
- - bioquímica patológica, 186
- - generalidades, 178
- neurotransmisor, 362
- unidades estructurales, 64
Número cuántico principal, 2
Número de orden, 2
Nutrición, 98, 381
- componentes, 382
- deficiencia, 390
- digestión de los lípidos, 266
- exceso, 333, 390
- forma, 96
- recomendaciones, 382
Nutrientes, 382
- captación en el hígado, 314
- deficiencia; señal, 242
- demanda diaria, 383
- esenciales, 383
- funciones metabólicas, 383
- transporte en la sangre, 279

O
Obesidad, 332
Obesidad, adiposidad, 276, 332
Odorífica, sustancia, 398
Okazaki, fragmento de, 238
Olestra, 276
Oligo-1,6-glucosidasa, 269
Oligoelementos, Véase *Microelementos*
Oligómero, 56
Oligonucleótido, 64
Oligosacaridasa, 272
Oligosacárido(s), 28, 35
- digestión, 272
- ligado al extremo N, 35, 220
- ligado a O, 35
- membrana, 209
- tipo complejo, 34, 220
- tipo rico en manosa, 220
Omega
- oxidación, 149
Omeprazol, 276
OMS (Organización Mundial de la Salud), recomendaciones sobre nutrición, 282
Oncogén, 450
- Myc, 450
Operón, 232, 242
Operón-lac, 242
Opiáceo, endógeno, 362
Opsina, 368
Opsonina, 308
Opsonización, 308f
Orbital, 2
Organelas, 194
Órgano efector, hormona, 414
Órgano sexual, 422
Órgano(s), 265
- internos, GH, IGF, 432
Organofosfato, 364
Orina, 334
- análisis, creatinina, 344
- diabetes mellitus, 431
- metabolitos de esteroides, 424
- pH, 14
Orina primaria, 334f
Orlistato, 276
Ornitina, 52, 169, 173
Ornitina-carbamilfosfato-transferasa, 173
Ornitina-transaminasa, 169
Orotato (ácido orótico), 182, 186
Orotidin-5'-monofosfato, 182
Osteoblasto, 348, 386
- GH, IGF, 432
- osteoporosis, 356

Osteocalcina, vitamina K, 392
Osteoclasto, 348, 386
- GH, IGF, 432
- osteoporosis, 356
Osteogénesis imperfecta, 356
Osteomalacia, 390f
- deficiencia de vitamina D, 392
- diagnóstico enzimático, 301
Osteoporosis, 356, 390
- deficiencia de calcio, 384
- deficiencia de estrógenos, 386
- desencadenamiento por cortisol, 420
Ovario(s), 422
- folículo ovárico, 422
Ovulación, 423
Oxalacetato, 115f, 169
- degradación de aminoácidos, 168
- gluconeogénesis, 135
Oxalato (ácido oxálico), 384
Oxidación, 12
- agua, 384
- biosíntesis de hormonas eteroides, 425
- biotransformación, 322
- CIP, 325
- protección, 288
Oxidar, 12
Oxidasa, 73
- de peroxisomas, 226
- flavina, 86
Oxidorreductasa, 72
Oxigenación, 286
Oxigenasa, 73
Oxígeno, 2, 288
- cadena respiratoria, 120
- combinaciones, 7
- curva de saturación, 287, 291
- curva de unión con hemo y mioglobina, 345
- especies de oxígeno reactivas (EOR), 288
- O_2/H_2O, potencial normal, 13
- peroxisomas, 226
- presión parcial, 286
- promoción del consumo mediante la hormona tiroidea, 426
- proteína de unión, 189
- reserva en los músculos, 344
- sustrato de CIP, 325
- transporte, 286
Oxígeno, especies reactivas (ERO), 288
- mitocondrias, 126
Oxígeno/agua, potencial normal, 13
Oxihemoglobina, 287
Oxisterol, receptor, 419
Oxitocina, 432
2-oxoácido (β-cetoácido), 112, 166, 170
Oxoácido-deshidrogenasa, 112, 170
- coenzima de, 89
3-oxoacil-ACP-reductasa, 151
3-oxoacil-ACP-sintasa, 151
3-oxoacil-CoA-reductasa, 153
3-oxoacil-CoA-sintasa, 153
2-oxobutirato, 171
2-oxobutirato-deshidrogenasa, 171
2-oxoglutarato (α-cetoglutarato), 115, 169
- degradación de aminoácidos, 168
2-oxoglutarato-deshidrogenasa, 114
Oxonio, ión, 11, 14, 108
Oxoprolina, 362

P
P300, 242
p53, proteína, 446, 451
PAC (proteína activadora de metabolitos), 54, 243
Palíndromo, 236, 418
Palmitato (ácido palmítico), 38
- alargamiento, 153
- biosíntesis de ácidos grasos, 150
- receptores, 419
Palmitoleato (ácido palmitoleico), formación, 152
Páncreas, 432
- amilasa, 206
- células A, 422
- células B, 429
- estimulación mediante CCK y secretina, 436
- lipasa (PLP), 266, 274
- - diagnóstico enzimático, 301
- - sustancias inhibidoras, 276
- secreción, 268
Pancreatitis, diagnóstico enzimático, 301
Pantoinato (ácido pantoínico), 8, 394
Pantotenato (ácido pantoténico), 8, 394
Papaína, partición de anticuerpos, 311
Papilomavirus, 446
PAPS (fosfoadenosín-fosfosulfato), 92
- formación de conjugado, 322
Paracrina, sustancia, 416, 436
- eicosanoides, 438
- histamina, 436
Parálisis infantil, 456
Parathormona (PTH), 348, 386
- acción sobre cAMP, 407
Partición, división
- hidrolítica, 322
- homolítica, 90

- oxidativa, biosíntesis de hormonas esteroides, 425
Partícula de reconocimiento de señal (PRS), 220
Patógeno, 456
PCR (reacción en cadena de la polimerasa), 260
PDH, 113, Véase también *Piruvato deshidrogenasa*
- cinasa, 103
- fosfatasa, 103
PDK-1, 412, 428
Pectina, 272
Pelagra, 394
Pelear o huir, 344
Película superficial, 24
Pelo, 58
Penicilina, 252
Pentosa, 31
- nutrición, 99
Pentosafosfato, biosíntesis, 132
Pentosafosfato, vía y ciclo, 99, 132
PEP, 107, Véase también *Fosfoenolpiruvato*
- carboxicinasa, 102, 429
Pepsina, 268, 272
Pepsinógeno, 268, 272
- formación, 270
Peptidasa, 73, 162
- cinc, 79
- defecto, 356
Peptidasa de señal, 220
Peptidilo, sitio, 248f
Peptidiltransferasa, 67, 250
- inhibición, 252
Péptido C, 428
Péptido J, 310
Péptido natriurético auricular, 336, 408, 432, Véase *PNA*
Péptido de registro, colágeno, 350
Péptido(s), peptídico(a), 54f
- antibióticos, 48
- hormona(s), 432
- - insulina, 428
- modulador, fibronectina, 352
- neurotransmisor, 362
- opiáceos, receptores, 365
- unión, 56
- - síntesis, 250
Perforina, 304
Perímetro abdominal, 332
Perlecano, 354
Permeabilidad vascular
- control mediante cininas, 437
- histamina, 436, 437
Permeasa, 210
- gen, 243
Peroxidasa, 73, 84, 426, 439
- degradación, 190
- hemo, 86
- hierro, 79
Peróxido de hidrógeno, 20, 288
- peroxisoma, 226
Peroxina, 226
Peroxisoma, 158, 194, 226
- α-oxidación, 148
- degradación de ácidos grasos, 146
- enfermedades, 226
Pertussis, toxina, 404
PESB (proteína exportadora de sales biliares), 328
Peso, 333
Pesticida, intoxicación, 323
PFG, producto final de la glucosilación avanzada, 430
PGD2, 439
PGE2, 439
PGF2α, 439
PGH-sintasa, 438
PGH2, 438
PGI2, 439
pH, 14
- actividad enzimática, 78
- diferencia, 108
- escala, 14
- óptimo, 78
- valor, 14
- - jugo gástrico, 270
- - plasma, 292
PIE (punto isoeléctrico), 48
Piel, colágeno, 350
PIG (péptido inhibidor gastrointestinal), 428
Píloro, 436
Pinocitosis, 214
Pins-3-cinasa, 412
Piranosa, 36
Piridín-nucleótido, 12
Piridoxal, 394
- fosfato, 166, 394
- - biosíntesis de catecolaminas, 434
- - coenzima, 88
Piridoxamina, 394
- fosfato, 88, 166
Piridoxol, 394
Pirimidín-nucleótido, síntesis, 184
Pirimidina, 65, 182
- bases, 64

Pirimidina *(Cont.)*
- biosíntesis, 182
- - generalidades, 178
- degradación, 180
- - generalidades, 178
Pirofosfato (difosfato), 104
Piroglutamato, 362
Pirrolín-carboxilato, 169
- deshidrogenasa, 169
- reductasa, 169
Piruvato, 112, 117, 131, 169
- carboxilasa, 117
- - biotina, 394
- - enzima clave, 129
- - gluconeogénesis, 135
- - inducción mediante cortisol, 420
- - regulación, 139
- cinasa, 129, 139
- concentración en la sangre, 279
- degradación de aminoácidos, 168
- deshidrogenasa, 113, Véase también *PDH*
- - control del metabolismo, 103
- - interconversión, 102
- - mitocondrias, 206
- - tejido adiposo, 331
- determinación, 85
- metabolismo intermedio, 99
- sustrato de la gluconeogénesis, 134
- transporte, 118
Piruvato/lactato, potencial normal, 13
PK-A, 242, 410
PK-B, 412, Véase también *Proteína-cinasa B*
PK-C, 410, Véase también *Proteína-cinasa C*
PK-CaM, 410, Véase también *Proteína-cinasa dependiente de calcio/calmodulina*
PK-G, 408, Véase también *Proteína cinasa G*
PK2, valor, 14, 51
Placa dental, 348
Placa motora terminal, 342
Placenta, 422
- gonadotrofina coriónica, 433
Placer, y dopamina, 435
Plantas
- células, 195
- forma de nutrición, 97
Plaquetas, 278
Plasma, 278
- análisis enzimático, 300
- células, 302f
- expansores, 32
- membrana, 194, 198
- precursor de la tromboplastina, 295
- proteínas, 280
- - biosíntesis, 314
- - búfer, 292
- - exocitosis, 214
Plasma sanguíneo, 278f
Plasmalógeno, 40
- peroxisoma, 226
Plásmido, 195, 256
Plásmido, de expresión, 256
Plasmina, 162, 296, 354
Plasminógeno, 281, 296
- activador, 296
Plastoquinona, 44, 86
PLC-β, 412, Fosfolipasa C-β
PLC-γ, 412, Fosfolippasa C-γ
Pleckstrina-homeodominio (PH), 412
Plegamiento β, laminar, 59
- fibroína de la seda, 58
Plegamiento defectuoso, 370
Plegamiento de proteínas, 60
Plomo, 188, 300
Pluma, 58
PNA (péptido natriurético auricular), 336, 408, 432
- receptor, 408
Podagra, 186
Polar, 24
Poliadenilación, secuencia, 241
Poliadenilato-polimerasa, 244
Policondritis, 313
Polidesoxirribonucleótido, 68
Polifenol, 328
Poliisoprenoide, 156
Polimerasa, 236
- reacción en cadena (PCR), 260
Polimixina, 253
Polimorfismo genético, 324
Polinucleotidasa, 269
Polinucleótido, 64
Poliol, vía del, 129, 316
Poliomielitis, 456
Poliovirus, 456
Polipéptido, 54
Polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP), 328
Polisacárido, 28, 32
- digestión, 272
- estructural, 32
- hialuronato, 354
- nutrición, 99
- de reserva, 32

Polisoma (polirribosoma), 248
Porfiria, 188
Porfirina, 188f
- degradación, 190
- enlace con el ciclo del ácido cítrico, 116
Porfobilinógeno, 188
- sintasa (PRPP-sintasa), 188
Porina, 118f, 206, 210
Poro(s), 210, 402
- complejo, del núcleo celular, 204
Potasio, 2
- canal, 360, 402
- concentración, 109, 279
- contenido en orina, 335
- demanda diaria, 384
- enzima, 79
- equilibrio, potencial, 109
- excreción, 337
Potencial, 16
- diferencia, 16
- químico, 8, 20, 107
Potencial de acción, 360
- célula muscular, 342
- membrana presináptica, 358
Potencial normal, 12, 86
- sistema redox, 122
Potencial químico, 16, 107
Potencial de reposo, 108, 360
Pravastatina, 158
PRb (proteína del retinoblastoma), 446, 451
- ciclo celular, 445
Pre-procolágeno, 350
Pre-prohormona
- glucagón, 432
- insulina, 428
Pre-proproteína, 220
Prealbúmina, 280, 426, 428
Pregnenolona, 420
Prenilación, 62
Prenilo, residuo, 63
Presión arterial, 332
- adrenalina, 435
- aldosterona, 420
- alta, 438
- angiotensina II, 339
- aumento, 336
- - catecolaminas, 434
- eicosanoides, 434
- NO, 437
- PNA, 433
- riñones, 338
- vasopresina, 433
Presión coloidosmótica, 280
Presión parcial, 286
Primasa, complejo, 238
Primer, iniciador, cebador, 236, 239, 258f
Prión, 222, 370
Proacelerina, 295
Proalimentación, activación, 102
Procarboxipeptidasa, 272
Procariota, 194
Procaspasa, 448
Proceso
- impulsado por entalpia/entropía, 18
Procianidina, 328
Procolágeno, 350
Proconvertina, 295
Prodroga, 276
- citostáticos, 454
Proelastasa, 272
Proenzima, 162, 268
- jugo gástrico, 270
Profilina, 198
Profosfolipasa A2, 272
Progesterona, 46, 420
- control mediante GCH, 433
- receptor, 419
- transporte plasmático, 281
Progestina (gestágeno), 422
Prohormona-convertasa, 428
Proinsulina, 428
Prolactina, 432
Proliferación, 444, 448
- fase de, 422
Prolina, 51, 169
- cis-trans-isomerasa, 222
- degradación, 161, 169
- - secuencia rica en, 413
- hidroxilasa, 350
- presencia en el colágeno, 350
Promotor, 232, 241
Propéptido-peptidasa
- defecto, 356
Propiedades químicas, 2
Propionato (ácido propiónico), 38, 95
Propionil-CoA, 95
- carboxilasa, 171
- - defecto enzimático, 95
- formación, 149
- producto de degradación de
- - ácidos grasos impares, 148
- - aminoácidos, 171
- - isoprenoides
Proproteína, 220
Prostaciclina, 438
- I2 (PGI2), 439

Prostaglandina, 438
- formación de ácido gástrico, 270
- receptor, 419
- síntesis, 438
- - inhibición e inhibidores, 276
Prostaglandina F2α (PGF2α), 439
Prostaglandina H2 (PGH2), 439
Prostaglandina H2-sintasa (PGH2-sintasa), 438
- estimulación mediante
- - factores de crecimiento, 439
- - mediadores de la inflamación, 439
- inhibición mediante
- - AINE, 439
- - citocinas, 439
- - glucocorticoides, 439
Prostanoide, 438
Proteasa(s)
- alergia, 313
- almacenamiento en los mastocitos, 436
- granulocito, 302
- unión en el plasma sanguíneo, 281
Proteasoma, 162
- degradación de las ciclinas, 444
Proteína(s), 54, Véanse también los tipos específicos
- adición y sustracción de azúcar, 217
- animal, 165
- biosíntesis, 248
- - recambio diario, 160
- - REG, RER, 216
- C reactiva, 280
- catalítica, 54
- cinasa I, dependiente de fosfoinosítide (PDK-1), 412, 428
- componentes de la nutrición, 382
- contenido energético, 383
- control de calidad, 218
- de enlace, 222
- de revestimiento, 214
- de superficie, 61
- de unión a CRE (CREB), 243, 410
- - glucagón, 432
- de unión a GTP, 404
- desfosforilación, 410
- digestión, 266, 272
- distribución en el cuerpo, 383
- esteroidogénica reguladora, aguda, 424
- estructura, 56, 61
- estructural, 54, 58, 160, 350
- - de membrana, 210
- exportadora de sales biliares, 328
- fosfatasa (PF, PP), 410
- fosfatasa 1 (PF1, PP1), 411
- fosforilación, 410
- - en el aparato de Golgi, 217
- función, 55
- globular, 60
- glucosilación, 217, 220
- importación en peroxisomas, 226
- interconversión, 410
- lisosomal, 224
- maduración, 222
- metabolismo, 160
- - control mediante cortisol, 420
- - generalidades, 160
- - hígado
- modificación, 62
- modificación postraducción, 62
- - interacción entre proteínas, 412
- no histónica, 234
- - núcleo celular, 204
- núcleo, 61
- nutrición, 99
- oferta de combustible, 172
- oligomerización, 217
- plegamiento, 217, 222
- - defectuoso, 370
- proapoptósica, 449
- puente disulfuro, 175
- puente de hidrógeno, 23
- Rb (pRb), 446, 451
- relacionada con la resistencia a drogas múltiples (MRP), 328
- requerimiento mínimo, 382
- reserva energética, 333
- ribosomal, 248
- selección, 218
- - en el aparato de Golgi, 217
- síntesis
- - ciclo celular, 445
- - en el REG, RER, 217, 220
- SNARE, 214
- sobreexpresión, 256
- soluble, 60
- sulfatación, 217
- transporte, 218
- - al aparato de Golgi, 217
- valencia, 174, 382
- valor biológico, 174, 382
- vegetales, 165
- vida media, 160
Proteína activadora de catabolitos (PAC), 54, 242
Proteína adaptadora, 400, 412, 428
- Apaf1, 448
- endocitosis, 214
- relación con los oncogenes, 450

- sistema de señal, 413
Proteína de adhesión, 352
Proteína antiapoptósica, 449
Proteína Bcl, 448
Proteína C, 296
- vitamina K, 392
Proteína de canales, 210
Proteína cinasa dependiente del calcio (PK-CaM), 411
Proteína de control, modificada, 451
Proteína de desacople (UCP1), 124
Proteína E6, 446
Proteína efectora, 398, 399
Proteína envolvente, 214
Proteína estructural, complejo de señal, 412
Proteína de fase aguda, 280
- inducción por medio de citocinas, 441
Proteína Fe-Mo, 164
Proteína fibrilar, 352
Proteína G, 401, 404
- acoplada con GPCR, 400
- biosíntesis de hormonas esteroides, 425
- familia, 404
- heterotrímero, 404
- monómero, 404
- receptor metabotropo, 364
- regulador-señalizador (RSG, RGS), 404
- relación con los oncogenes, 450
- sistema de señal, 413
- transporte entre núcleo y citoplasma, 204
- transporte vesicular, 216
Proteína HIF, 126
Proteína p53, 446
Proteína S, 296
- vitamina K, 392
Proteína del shock térmico, 222, Véase también *Hsp*
Proteína de transducción de señales (PTS, STP), 440
Proteína de unión, defecto, 255
Proteína-cinasa, 410
- A (PC-A), 242, 406, 410
- - biosíntesis de hormonas esteroides, 425
- - metabolismo del glucógeno, 141
- - regulación del metabolismo de la glucosa, 139
- activada por mitógenos, 410
- ATM, 447
- ATR, 447
- B (PC-B), 242, 410
- C (PC-C), 406, 410
- - activación de linfocitos T, 307
- - activación mediante éster de forbol, 452
- con especificidad doble, 410
- dependiente de AMP (AMPC), 124, 410
- dependiente de calcio/calmodulina (PC-CaM), 410
- dependiente de ciclinas, 444
- G (PC-G), 410
- Myt1, 447
- neurona postsináptica, 358
- PC-B, Akt, 410f
- PDH-específica, 102
- piruvato-deshidrogenasa, 112
- relación con los oncogenes, 450
- serina-treonina-específica, 410
- - ciclo celular, 444
- sistema de señales, 413
- sustrato de las caspasas, 448
- tirosina-específica, 410
- transducción de señales, 399
Proteína-cinasa β, 404
Proteína-cinasa dependiente de AMP (AMPC), 124, 411
Proteína-disulfuro-isomerasa, 222
Proteína-fosfatasa (PF, PP), 410
- Cdc25, 447
- ciclo celular, 446
- metabolismo del glucógeno, 141
- PF-1, PP-1, 428
- piruvato-deshidrogenasa, 112
- receptores de citocinas, 440
- regulación del metabolismo de la glucosa, 139
- relación con los oncogenes, 450
- serina-treonina-específica, 411
Proteína-glucosiltransferasa, 221
Proteinasa, 162
- aspartato, 268
- coagulación sanguínea, 294
- degradación de proteínas de la matriz, 354
- enfermedad de Alzheimer, 371
- inhibidora, pancreática, 270
- lisosomal, 225
- resistencia del colágeno, 350
- serina, 268
Proteincinasa activada por mitógeno (MAPK, Erk), 328, 412
Proteoglucano, 353f
- huesos, 348
- metabolismo hepático, 316

Proteólisis, 162
- control enzimático, 101
- intracelular, 160
- limitada, 272
- - insulina, 428
- - plasminógeno y Pro-MPM, 354
- volumen diario, de recambio, 210
Proteoma, 232
Protofilamento, 58
Protones, 14
- bomba
- - inhibidores, 276
- - lisosoma, 224
- canal de, 122
- excreción, 293, 336
- fuerza impulsora para el transporte, 118
- fuerza motora protónica, 108
- gradiente, 108, 118f
- mitocondrias, 206
- transferencia, 10
- transporte, 120
Protooncogen, 450f
Protoporfirina, 188, 324
Protoporfirinógeno, 188
Protrombina, 281, 295
Proyección de Fischer, 4, Véase también *Fischer, proyección*
- aminoácidos, 48
- glucosa, 29
Prueba cruzada, 298
Prueba de tolerancia a la glucosa, oral (PTG), 376
PTB, DUF, Véase *Dominio de unión de la fosfotirosina*
PTEC (proteína transportadora de éster del colesterol), 284, Véase también *CEPT (proteína transportadora de éster del colesterol)*
PTS (proteína de transducción de señales, STP), 440
Puente de H, 22, Véase también *Puente de hidrógeno*
Puentes disulfuro, 61
- ácido lipónico, 86
- cistina, 174
- insulina, 428
- intercambio, 222
- modificación postraslacional, 62
- proteínas, 60, 175
- queratina, 58
Pulmones, 286
- equilibrio ácido-base, 292
- transporte de gases, 286
Pulsátil, 416
Punto de control, 444
Punto isoeléctrico (PIE), 48
Purina, 65
- bases, 64
- - reutilización, 178
- biosíntesis, 178, 182
- degradación, 180
- - generalidades, 178
- - trastornos, 186
- formación, 178, 182
- neurotransmisor, 362
- nucleótidos
- - síntesis, 184
Puromicina, 252
Putrescina, 53

Q
Quemadura solar, 254, 448
Queratansulfato, 354
Queratina α, 58
Queratinocito, 356
Quilomicrón, 282
- digestión, 266
- digestión de lípidos, 274
- hígado, 318
- residuo, 282
Química física, 16
Químicas, sustancias
- cancerígenas,como productoras de tumores, 453
- sustratos de CIP (citocromo P450), 324
Quimiocina, 440
- alergia, 312
Quimioheterótrofo, 110
Quimiolitoautótrofo, 110
Quimiotaxis, 308
- histamina, 436
Quimioterapia, 454f
Quimiotripsina, 162, 268, 272
Quinol, 12
Quinona, 12
Quiralidad, 4
- glucosa, 29
Quitina, 32

R
Rab
- familia, 216
Rab3, 214
Rabia, 456
Radiación
- energía, 96
- γ, 254

- ionizante, 254
Radical, 288
- captura, hidroxiurea, 454
- flavina-coenzina, 86
- libre, 12, 254
- - ión metálico, 12
Radical hidroxilo, 288
- granulocito, 302
Radical semiquinónico, 12
Radical(es)
- superóxido, 288
- - eritrocitos, 290
Raf, 412, 428, 450
Ran, 204
Ranitidina, 276, 436
Raquitismo, 386, 390
- deficiencia de calcio, 384
- deficiencia de vitamina D, 392
Ras, 404, 412, 428
- oncogén, 450
Rayos X (rayos Roentgen), 254
RE (retículo endoplasmático), 194, 216
Reabsorción, 334
Reacción
- acoplada, 106
- de reutilización, 180
- enzimática, 77
- no catalítica, 74
- oscura, 96
- química, 10
- velocidad, 74
Reacción alérgica, 312, 436
Reacción cataplerótica, 116
Reacción de fase I, 322
Reacción de fase II, 322
Reacción Fenton, 303
Reactivo, 74
Receptor(es)
- acoplado a enzimas, 400
- acoplado a proteína G, 400
- citocinas, 440
- de antígenos, 306
- - respuesta inmune, 304
- de tirosina-cinasa (RTC), 400, 410f, 428
- gen, 400
- histamina, 436
- hormonal, 54, 398
- inotrópico, 364, 398
- insulina, 428
- intracelular, 398, 418
- manosa-6-fosfato, 224
- mecanismo de acción, 400
- membrana, 210, 398f
- metabotrópico, 358, 364
- muscarínico de acetilcolina, 364
- nuclear, 418
- para los neurotransmisores, 364
- - sinapsis, 358
- plaquetas-factor de crecimiento, 411
- proteína-cinasa, 400
- proteínas, 398f
- quimiocinas (huérfano), 418
- sinapsis, 358
- sistema de señales, 413
- superfice celular, 352
- sustratos, 400, 428
- tirosina-cinasa, 400, 410f, 428
- transducción de señales, 398
- V2, 332
Receptor acoplado a la proteína G, 400, Véase *GPCR*
Receptor limpiador (scavenger), 284, 300
Receptor de muerte, 448, Véase también *Receptor Fas*
Receptor de neurotransmisores
- agonista, 364
Reciclado del hierro, 388
Recombinación
- defectuosa, 255
- reparación, 254
- somática, 302
Recombinante, 256
Red trans Golgi, 216
Redox
- coenzima, 86
- potencial, 12, 123
- proceso, 12
- reacción, 10, 122
- serie, 122, 184
- sistema, 12
- - biológico, 12
- - cadena respiratoria, 122
Reducción, 12
- biosíntesis de hormonas esteroides, 425
- biotransformación, 322
- sustancia, 10f, 86
Reduplicación, idéntica, 238, Véase también *Replicación*
REG, RER (retículo endoplasmático granular o rugoso), 220
Región bisagra (gozne), 310
Regla del octeto, 2
Regulación
- alostérica, 80
- mecanismo, 100f
- metabolismo, 103
- metabolismo energético, 124

Regulación *(cont.)*
- metabolismo de los hidratos de carbono, 138f
- sistema, hormonal, 414
REL (retículo endoplasmático liso), 216
Relación cintura-cadera, 332
Relajado, 286
Remanente (residuo de quilomicrones), 282
Renaturalización de las proteínas, 60
Renina, 338, 420, 433
- control mediante el PNA, 433
Reordenamiento, 10
Reparación por escisión, 254
Replicación, 230, 238
- horquilla, 238
- núcleo celular, 204
- origen, 238, 256
Repolarización, 360
Representación de Haworth, Véase *Haworth, representación*
Represión, 101
Represor lac, 242
Resfrío, 456
Residuo
- acetil, 63
- acilo, 8, 38
- adenilo, 63
- alquilo, 6
Resistencia, 252
Resistencia a la tracción, colágeno, 350
Resorción (reabsorción), 266, 272f
- fase de, 376
- - metabolismo de los lípidos, 318
- minerales, 384
Respiración, control mediante eicosanoides, 438
Respuesta inflamatoria, 312
Respuesta inmune
- específica, 304
- estimulación por factores del complemento, 308
- inespecífica, 308
- limitación, mediante citocinas, 441
Restricción, 256, 265f
- de longitud, fragmento, polimorfismo (RFLP), 262
- endonucleasa, 236
Resveratol, 328
Retículo endoplasmático (RE), 194, 216
- composición y funciones, 216
- granular o rugoso (REG, RER), 220
- liso (REL), 216
- metabolismo de los lípidos, 152
Retículo sarcoplasmático (RS), 216, 342
- calcio, 408
Retina, 368
Retinal, 63, 368, 392
- isomerasa, 369
Retinoato, 44, Véase también *Ácido retinoico*
- receptor 9-cis, 419
- receptor all-trans, 419
Retinoblastoma, proteína (pRb), 446, 451
Retinol
- deshidrogenasa, 369
- proteína de unión, 281
Retroalimentación
- inhibición, 102
- negativa, 416
- señal, 398
Retroalimentación, inhibidora, 100f
- biosíntesis de purina, 182
- síntesis de hemo, 188
Retrovirus, 356
- vector génico, 262
Reumatismo, 313
RGS (regulador de señal de la proteína G), 404
Rh, 298
Rho, 404
Rianodina, 408
- músculos, 342
- receptor, 409
Ribitol, 86, 395
Riboflavina, 394
Ribonucleasa (RNAsa), 60, 236f, 268
- dicer, 262
- H, 457
Ribonucleósido-reductasa, 184
- inhibición, 454
Ribonucleótido, 64
- transcripción, 240
Ribosa, 9, 30
- metabolismo del hígado, 316
Ribosa-5-fosfato
- precursora de aminoácidos aromáticos, 174
- vía de la hexosa-monofosfato (VHM), 133
Ribosoma(s), 66, 248
- bacteriano, inhibición, 252
- mitocondrial, 206
- REG, 216
- RNAr, 67, 241, 248
Ribozima, 20, 72
- espliceosoma, 244
- peptidil-transferasa, 250

Ribulosa, 30
Ribulosa-5-fosfato
- epimerasa, 133
- isomerasa, 133
- vía de la hexosa-monofosfato (VHM), 133
Richardson, diagrama de, 60
Rifampicina, 252
Rigidez (rigor), 434
Rinitis alérgica, 313
- histamina, 436
Riñones, 334
- biotransformación, 322
- cálculos (litiasis renal), 276
- diabetes mellitus, 431
- equilibrio ácido-base, 292
- excreción de electrólitos, 336
- excreción de protones, 292
- funciones, 334
- gluconeogénesis, 134
- metabolismo, 338
- metabolismo de los aminoácidos, 374
- metabolismo en el ayuno, 378
- síntesis de creatina, 344
Rinovirus, 456
RNA, 64f
- edición, Apo B-48, 274
- híbrido RNA/DNA, 263
- hnRNA, 230f, 241, 244
- iniciador, primer, 239
- interferencia, 234, 262
- maduración, 230, 240, 244
- - núcleo celular, 204
- m (mensajero), 66, 230f, 241, 244, 251
- mi (microRNA), 66
- miRNA, 262
- modificación, 244
- mRNA, 230f, 241, 244, 251
- polimerasa, 244
- - dependiente de DNA, 236, 240
- punto de bifurcación, 244
- rRNA, 67, 241, 248
- síntesis, ciclo celular, 445
- siRNA, 66, 262
- snRNA, 66, 241
- tRNA, 230, 241, 246
- - mundo, 250
- - virus, 456
RNAsa, 60, 236f, 268, 456
Rodopsina, 368, 400
- cinasa, 368
RRNA (ácido ribonucleico ribosomal), 67, 241, 248
RTC (receptor de tirosina-cinasa), 400, 410, 428
Rubéola, 456
Rumiantes, 32

S
Sabor, intensificador, 366
Saborífera, sustancia, 398
Sacarasa, 269
- isomaltasa, 272
- - trastornos, 276
Sacarosa, 30
- intolerancia, 276
Saciedad, sensación de, 432
SAG (síndrome adiposogenital), 420
Sal común o de mesa, 385
- disolución, 18
- solución isotónica, 278
Sal(es) biliar(es), 320
- bilis, 268
- digestión, 266
- digestión de los lípidos, 274
- metabolismo, 320
- receptor, 419
Salicilato, 323
Saliva, 266f
Salvamento, vía de, 180
SAM, Véase *S-adenosilmetionina*
Sangrado, 296
Sangre, 278
- células, 278
- - formación en la médula ósea, 349
- composición y funciones, 278
- contenido energético, 332
- diabetes mellitus, 421
- grupos, Véase *Grupos sanguíneos*
- pH, 14
- protección contra pérdidas, 278
- del receptor, 299
Saponina, 46
Sarampión, 456
Sarcolema, 342
Sarcómero, 341
Sarcoplasma, 342
Scrapie (enfermedad neurodegenerativa), 370
Secreción, 334
- fase de, 422
Secretasa, 370
Secretina, 270, 436
- estimulación de la secreción de insulina, 376
Secuencia, 232
- RGD, 352

Secuenciación del DNA, 258
Sed, angiotensina II, 339
Sedoheptulosa-7-fosfato, vía de la HMF, 133
Segundo mensajero, 400, 406f
- neurona postsináptica, 358
- regulación de un canal de iones, 402
- sistema de señales, 413
Selenio, 2, 52
- deficiencia, 390
- demanda diaria, 384
- desyodasas, 426
Selenocisteína, 5, 52, 246
- glutatión-reductasa, 290
Semimetales, 3
Señales, 398
- cascada, 412
- - inducida por la luz, 368
- compensación, 398
- hidrófila, 398, 428
- intensidad, 398
- intensificación, 398
- intracelulares, 406
- lipófila, 398, 418
- membrana, 208
- mitógena, 444
- péptidos, 218
- - colágeno, 350
- - insulina, 428
- proteína, intracelular, 398
- región, 218
- secuencia, 218
- - transporte, 216
- sistema, 397
- sustancias
- - hormonas, 414
- - sistema de señales, 413
- transducción, 398, 405
- - proteína G, 405
- transferencia
- - sináptica, 358
- - SNC, 358
- translocación, 219
Serina, 40, 51
- degradación, 161, 169
- desaminación, 166
- familia, 174
- fibroína, 58
- formación en los riñones, 335, 338
Serina-hidroximetiltransferasa, 184
Serina-proteinasa, inhibidor (serpin), 162, 296, 354
- coagulación de la sangre, 296
- degradación de proteínas de la matriz, 354
- sistema del complemento, 308
Serina/treonina deshidratasa, 167
SERM, Véase *Modulador específico del receptor de estrógenos*
Serotonina, 52, 436
- neurotransmisor, 362
- receptores, 365
Serpin (serina-proteinasa-inhibidor), 206, 354
Sesquiterpeno, 44
Seudogen, 232
Seudouridina, 66
SGLT, Simporte de sodio/glucosa
SHBG, Globulina de unión a hormonas sexuales
"Sheddase", enzima de corte, 163
Shock, 440
- alérgico, antihistamínicos, 436
- diagnóstico enzimático, 301
"Short tandem repeat" (STR), repetición de tándems cortos, 260
Sida, 456
Silenciador, 242
Silicio, 384
Simbiosis, 164
Símbolo químico, 3
Simporte de sodio/glucosa (SGLT), 212, 272
Sinapsis, 358
Sinaptobrevina, 214
Sinaptotagmina, 214
Síndrome de Addison, 420
Síndrome adrenogenotal (SAG), 420
Síndrome apneico (de dificultad respiratoria), 158
Síndrome de Conn, 420
Síndrome de Cushing, 420
Síndrome de Ehlers-Danlos, 356
Síndrome HHH, 177
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), 456
Síndrome de Kearns-Sayre, 127
Síndrome de Lambret-eaton, 370
Síndrome de Lesch-Nyhan, 186
Síndrome de la lisis tumoral, 186
Síndrome de Marfan, 356
Síndrome de McArdle, 143, 346
Síndrome metabólico, 332
Síndrome de Refsum, 158, 226
Síndrome del restaurante chino, 366
Síndrome de Tay-Sachs, 42, 224
Síndrome de Zellweger, 218, 226
Sintasa, 72
Sintaxina, 214

Sintetasa, 72
SiRNA (*short interfering RNA*), 66, 262
Sistema ABO, 298
Sistema del complemento
- vía alternativa, 308
Sistema del complemento, vía clásica, 308
Sistema enteroendocrino, 436
Sistema hematopoyético, control mediante citocinas, 440
Sistema inmune, 302
- adquirida, específica, 304, 320
- apoptosis, 448
- citocinas, 440
- hiperreacción, 440
- innato, inespecífico, 302
- órganos, 302
Sistema K (efecto alostérico), 80
Sistema nervioso, 358
- apoptosis, 448
- enfermedades, 370
- simpático
- - control mediante eicosanoides, 438
Sistema nervioso central, 366, Véase también *SNC*
Sistema nervioso simpático, noradrenalina, 435
Sistema periódico, 2
Sistema π, conjugado, 191
Sistema R/S, 4
Sistema renina-angiotensina, 338, 420
- riñones, 335
Sistema Rh, Véase *Rh*
Sistema V (regulación alostérica), 80
Sitio aceptor, transcripción, 248f
Sitosterol, 46
"Sliding clamp", abrazadera deslizante, 238
SN2
- mecanismo de acción, 10
SNAP-25, 214
SNC (sistema nervioso central), 366
- fase de resorción, 376
SnRNP (small nuclear ribonucleoprotein; ribonucleoproteína nuclear pequeña), 244
Sobreexpresión, 256, 451
Sobrepeso, 333
Sodio, 2
- concentrración, 109, 279
- contenido en la orina, 335
- demanda diaria, 384
- enzima(s), 79
- excreción, 337
- potencial de equilibrio, 109
- resorción, inducción pore la aldosterona, 420
- retención por la angiotensina II, 339
Solenoide, 234
Solvente, 22
- inhibición enzimática, 83
- orgánico, 36
Somatoliberina, 432, Véase también *GHRH*
Somatomedina, 432
Somatostatina, 270, 432, 436
Somatotrofina (STH, hormona de crecimiento, 54, Véase también *GH*
- efectos metabólicos, 372
- receptor, 55
Somnífero, antihistamínico, 436
Son of sevenless (Sos), 412, 428
Sonda, 258
Sorbitol, 28f, 118, 316
Sos (*son of sevenless*), 412, 428
Src-cinasa, 411
Src-homología-2-dominio (SH2), 412
- STAT, 440
Src-homología-3-dominio (SH3), 412
SRP-receptor (receptor de partícula de reconocimiento de señal), 220
SsRNA (RNA de cadena única), 456
StAR (steroidogenic acute regulatory protein, proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda), 424
- biosíntesis de hormonas esteroides, 425
- enzima clave, 145
Start (punto de control del ciclo celular), 444
STAT (signal transducer and activator of transcription, transductor de señales y activador de la transcripción), 440
STH (somatotrofina, hormona del crecimiento), 54, 432
STR (short tandem repeat, repeticiones en tandems cortos), 232, 260
Streptococcus mutans, 349
Streptomyces, 252
Subunidad
- catalítica, 81
- - PK-A, 410
- reguladora, 81
- - PK-A, 410
Succinato, 4, 107, 115
- deshidrogenasa, 114, 120
- - cadena respiratoria, 121

Succinato *(Cont.)*
- - cadena transportadora de electrones, 120
- semialdehído, 366
- semialdehído-deshidrogenasa, 367
Succinil-Co-A, 107, 115, 189
- acetacetato-CoA-transferasa, 375
- ligasa, 106
- producto de degradación de
- - aminoácidos, 168, 171
- - pirimidinas, 180
- síntesis de hemo, 188
Sueño profundo, hormona de crecimiento, 432
Sueño, histamina, 436
Suero, 278
- análisis enzimático, 84, 94, 300
Sulfatación, 63, 93, 393
- zonificación, 315
Sulfatasa, lisosomal, 225
Sulfatiazol, 253
Sulfátidos, 42
Sulfato, Véase también *Ácido sulfúrico*
- activado, 92, Véase también *PAPS*
- concentración en la sangre, 279
- contenido en la orina, 335
- formación de conjugados, 322
Sulfonamida, 90, 252, 394
- antibiótico, 90
Sulfonilurea, 428
Sulfóxido, formación, biotransformación,322
Sulfuro de hidrógeno, 6
Superhélice, 198
- filamentos intermedios, 198
- miosina, 203
Superóxido dismutasa, 288, 303
- cobre, 384
- eritrocitos, 290
- granulocitos, 302
- manganeso, 79
Superóxido, anión, 288
- granulocitos, 302
Supervivencia de células
- control mediante citocinas, 440
- señal de respuesta, 398
Suprarrenal, glándula
- corteza, 420
- formación de andrógenos, 422
- médula, 434
Surfactante, 158
Sustancia
- saborífera, 398, Véase también *Saborífera, sustancia*
Sustancia activa, punto de ataque, 94
Sustancia negra, 170, 434
Sustancias, clases, 6f
Sustitución, nucleófila, 10
Sustrato, 73
- acción recíproca, CIP, 324
- análogo, 83
- aproximación, abordaje, 74
- curva de saturación, 890
- especificidad, 72
- orientación, 74
Sustrato receptor de la insulina (IRS), 412, 428
Svedberg (S), 248

T
T-SNARE, 214
T3, Triyodotironina
T3l (triyodotironina libre), 426
T4, Tiroxina
T4 (fago), 456
T4l (tiroxina libre), 426
Tabaco, 452
TAF (factor asociado a TBP), 240
Talasemia, 300
Talina, 352
Taurina, 174
- conjugado con ácidos biliares, 320
Tautomería, ácido úrico, 186
Taxol, 199
TBid, 448
Técnica genética, 236, 256, 262
Tejido adiposo, 36, 330
- bioquímica patológica, 332
- blanca, 330
- contenido energético, 332
- conversión de glucosa, 372
- diabetes mellitus, 431
- fase de resorción, 376
- funciones, 330
- lipogénesis, 154
- metabolismo en el ayuno, 378
- metabolismo de los lípidos, 374
- oferta de combustible, 373
- pardo, 330
- síntesis de estrógeno, 422
Tejido conjuntivo, 348
Tejidos, 265
Telomerasa, 238
Telómero, 235, 238
Temblores, 434
Temperatura, 18
- absoluta, 19
- activiad enzimática dependiente de la, 78

- disminución, con acetilsalicilato, 438
- inhibición enzimática, 83
- óptima, 78
Tendón, 348
- MEC, 352
Tensión, 17
- eléctrica, 360
Teoría endosimbionte (mitocondrias), 206
Tetrahidrofolato (THF), 90, 184
Terapia génica, 262
Terminación, transcripción, 240, 250
Termodinámica, principio fundamental, 18
Termogénesis
- promoción mediante la hormona tiroidea, 426
- tejido adiposo, 330
Termogenina, 124
Testículos, 422
Testosterona, 46, 422f
- receptor, 419
- transporte plasmático, 281
Tétanos, 214
Tetraciclina, 252
Tetrahidrobiopterina (HB), 171
- biosíntesis de catecolaminas, 434
Tetrahidrocortisol, 323
Tetrapirrol, 188
Tetrayodotironina, 426, Véase también *Tiroxina, T4*
TFIID (factor de transcripción IID), 240
TGN (red trans Golgi), 216, Véase también *Red trans Golgi*
Tiamina, 394
- coenzima, 88
- difosfato (tiamina pirofosfato, TPP), 112, 394
- vía de la hexosa monofosfato, 132
Timidilato-sintasa, 184, 455
- inhibición, 454
Timidina, 64f
- monofosfato, 178
Timina, 65f
- dímero, 254
Timo, 302
TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase, inhibidor tisular de metaloproteinasas), 354
Tiocinasa, 107, 114
- fosforilación de cadenas del sustrato, 106
Tioéster, 6
- enlace, 8
- grupo, reactivo
- - sistema del complemento, 308
- transferencia de grupo, 88
Tioéter, 7, 51
Tioinosinmonofosfato, 454
Tiol, 6, 12, 51
- estructura proteica, 60
- glutatión-reductasa, 288
Tiopurina-metiltransferasa, 455
Tiorredoxina, 184
- reductasa, 52, 184
Tiroglobulina, 426
Tiroiditis de Hashimoto, 313
Tiroliberina (TRH, hormona liberadora de tirotrofina), 362, 426
Tironina, 426
Tiroperoxidasa, 426
Tirosina, 51, 95
- biosíntesis de
- - catecolaminas, 434
- - melanina, 171
- - yodotironinas, 426
- degradación, 161, 169f
- degradación, vitamina C, 394
- metabolismo
- 3-monooxigenasa, 435
- radical, 184
Tirosina-cinasa
- activación de linfocitos T, 407
- receptor de membrana, 400, 428
Tirosinasa, 171
- cobre, 79, 384
- defecto, 176
Tirotoxicosis, 313
Tiroxina (T4), 426
- acciones metabólicas, 372
- elemento de respuesta hormonal, 242
- globulina de unión (TBG), 281, 426
- receptor, 243
- transporte plasmático, 281
Titina, 340
TNF-α, 441, 448
- tejido adiposo, 331
Tocoferol, 45, 289, 392
Tofos, 186
Topoisomerasa, 236f
Toxina
- acción sobre la exocitosis, 214
- bacteriana, 42, 404
- neutralización, 310
TPA (tissue plaminogen activator, activador tisular del plasminógeno), 296, 354
TPP, 112, 394
Trabajo, 16

Traducción, 230, 246
- fin de la, 233
- inicio, 233
- localización en el citoplasma, 196
- REG, RER, 220
- sustancia inhibidora, 252
Trans, 4
- factor activo, 240f
Transacetilasa, gen, 243
Transaldolasa, 133
Transaminación, 160, 166, 169
- coenzima, 88
Transaminasa, 165f, 366
Transcetolasa, 133
- coenzima, 89
Transcobalamina, 281
Transcortina (CBG), 281, 420
Transcripción, 230, 240
- complejo, basal, 240f
- control, 100, 242
- - mediante hormonas, 418
- - metabolismo, 102
- factor, 55, 100, 234, 398
- - basal, 240
- - E2F, 446
- - regulado por ligandos, 418
- - relación con los oncogenes, 450
- - sustrato de las caspasas, 448
- - transducción de señales, 369
- fin, 233
- inicio, 240
- inversa, 451
- núcleo celular, 204
- regulación, 242
- start, comienzo, 233, 241
Transcriptasa inversa, 256, 262, 456
- inhibición, 456
Transcripto, empalmado, 245
Transducina, 368, 400
Transferasa, 72
Transferencia de grupo, 18
- coenzima, 88f
- potencial, 8
Transferencia, señal de terminación, 220
Transferrina, 388f
- captación, 214
- plasma sanguíneo, 281
- receptor, 390
Transformación, 256, 450f
Transformación de Amadori, 430
Transformación básica, promoción mediante hormona tiroidea, 426
Transfusión, 298
- eritrocitos, 290
Transglucosilasa, 220
Transglutaminasa, 294
Translocación, 250
- enzima, 205
- glucocinasa, 140
- señal, 218
Translocador, 208
Translocón, 220
Transportador, 210f
- específico del azúcar, 272
- metales bivalentes (DMT1), 390
- mitocondrias, 206, 218
- resorción, 272
Transportador ABC, 226, 328
Transportador de cationes orgánicos (TCO, OCT), 328
Transporte, 202
- ácidos biliares, 328
- activo, 210
- - orina, 334
- anterógrado y heterógrado, 200
- - antibióticos, 252
- ATPasa, 212, 270
- axónico, 202
- capacidad, 210
- catecolaminas, 434
- citoesqueleto, 200
- complejo, 218
- entre el núcleo celular y el citoplasma, 204
- formas, 118
- intracelular, 202
- membrana, 208f, 210
- mitocondrias, 206
- molécula, nitrosamino, 374
- núcleo, 205
- pasivo, 210
- proceso, membrana, 210
- proteína, 212
- - plasma sanguíneo, 280
- sangre, 278
- secundario-activo, 210, 272, 336
- - orina, 334
- - resorción, 272
- vesicular, 214, 218
Transtiretina, 280, 426
Trehalasa, 269, 272
Trehalosa, 30
Treonina, 51
- aminoácido esencial, 383
- degradación, 161, 169f
- desaminación, 166
- proteína-fosfatasa, 411
Triacilglicerol, 38f, 154

- concentración en la sangre, 279
- lipasa, 269
- - digestión de los lípidos, 274
- - hormonosensible, 330
- metabolismo, 144
- metabolismo de los lípidos, 145
- nivel, 300
- oferta de combustible, 372
- síntesis, 154
- transporte, 285
Tricarboxilato
- transportador de, 118
Triglicérido, 38f, 154
Trimetilxantina, 362
Trinitrato de glicerina, 408
Triocinasa, 316
Triosafosfato-isomerasa, 131
- gluconeogénesis, 135
Tripéptido, transporte, 272
Triple hélice, 58
- colágeno, 59, 350
Triplete, 230
Triplete de bases, 246
Tripsina, 162, 268, 272
- inhibidor, 272
Tripsinógeno, 162, 270f
Triptófano, 51, 169f
- aminoácido esencial, 383
- biosíntesis de NAD, 394
- degradación, 161
- trastorno de la resorción, 276
Triterpeno, 44
Triyodotironina (T4), 426
- receptor, 419
TRNA (RNA de transferencia), 66
- defecto en las mitocondrias, 346
TRNA (RNA de transferencia), 66, 230
Trofina, 416
Trombastenia de Glanzmann, 356
Trombina, 294, 295, 296
- acción sobre InsP3 y DAG, 407
Trombo, 296
- aterosclerosis, 300
Trombocitos, 278
- activación mediante cininas, 437
- agregación, 296
- - promoción mediante eicosanoides, 438
- coagulación de la sangre, 294
- inhibición de la agregación por medio de NO, 437
- membrana, 295
Trombocitopenia, 313
Trombomodulina, 295f
Tromboplastina, 294
Tromboplastina tisular, 294
Tromboplastina, tiempo de (Quick), valor, 296
Trombosis, 296
- profilaxis, 392
Tromboxano, 438
Tropocolágeno, 54, 350
Tropomiosina, 54, 340f
Troponina, 340f
TSH (tirotrofina), 426
- efecto sobre AMPc, 407
Tubulina, 198, 203
Túbulo colector, 333f
Túbulo(s), 335
- mitocondrias, 206
- transvesal, 342
Tumor, 450f
- antígeno asociado, 452
- benigno, 452
- células, 452
- - ciclo celular, 444, 451
- como diana, 454
- iniciación, 452
- leucemia, 312
- marcador, 452
- progresión, 452
- promoción, 452
- supresor
- - gen, 446, 450f
- - relación con oncogenes, 450
- virus, 452
TXA2 (tromboxano), 439
TXB2 (tromboxano), 439

U
Ubiquinol, 86, 115
- antioxidante, 288
- citocromo-c-reductasa, 121
Ubiquinona, 44, 86, 115, 156, 288
- cadena respiratoria, 121
- ubiquinona/ubiquinol, potencial normal, 13
Ubiquitina, 63, 162
- ligasa, 447
Ubiquitinación, 444
- ciclina, 446
- p53, 446
UDP (uridina difosfato)
- coenzima, 93
- galactosa, 316
- glucosa, 92, 316
- - coenzima, 93
- - metabolismo del glucógeno, 137

UDP (uridina difosfato) *(Cont.)*
- - metabolismo hepático, 316
- glucosa-4-epimerasa, 317
- glucosa-deshidrogenasa, 317
- glucuronato (UDP-ácido glucurónico), 92, 190, 322
- - metabolismo hepático, 316
Úlcera, 276
Ultrafiltración, 335
UMP (uridinmonofosfato), 178, 182
- sintasa, 182
- - defectos, 186
Uñas, 58
Unicelulares, 195
Unidad internacional de actividad enzimática, 76
Unión (enlace) glucosídica, 9, 28, 64
UPA (urocinasa), 296, 354
UPC1 (uncoupling protein 1 = termogenin; proteína de desacople 1, termogenina), 110, 124
Uracilo, 65, 180
Urato, 164, 180, 186
Urea, 164, 173
- ciclo, 99, 160, 172
- - defecto(s), 176
- - hígado, 314
- - mitocondrias, 206
- - paso determinante de la velocidad, 172
- concentración en sangre, 279
- contenido en la orina, 335
- desnaturalización, 60
- metabolismo intermedio, 99
- orina, 334
- síntesis, zonificación, 315
Uridiltransferasa, 137
Uridina, 64
- difosfato (UDP), coenzima, 93
- difosfato-glucosa, 92, 316
- monofosfato (UMP), 178, 182
- trifosfato (UTP), coenzima, 93
Urobilina, 190
Urobilinógeno, 190
Urocinasa (UPA), 296, 354
Uroporfirinógeno, 188
- III-sintasa, 188
Útero, 422
- ciclo menstrual, 422
- control mediante eicosanoides, 438
- mucosa, 422
UTP (uridina-trifosfato), coenzima, 93
UTP-glucosa-1-fosfato-uridiltransferasa, 137
UTR (untraslated region, región no traducida), 232
UV (ultravioleta), irradiación, 392
UV (ultravioleta), luz, 424

V
V-SNARE, 214
Vaca loca, enfermedad, 222, 370
Vacuola, 194
Vagina, 422
Valina, 51
- aminoácido esencial, 383
- degradación, 161, 169f
Valinomicina, 252
Valor biológico, 382
Van der Waals, representación de, 9
- tristearilglicerol, 39
Vasoconstricción, 338
- angiotensina II, 339
- control mediante eicosanoides, 439
- histamina, 436
Vasodilatación, histamina, 426
Vasopresina, 212, 336, 338, 421, 432
- acción sobre AMPc, 407
- acción sobre InsP3 y DAG, 407
Vasos
- diámetro, histamina, 437
- sanguíneos, calcificación, 300
Vector, 256, 262, 456
- molécula de DNA, 258
Vena porta, 266, 314
Vesícula biliar, 268, 320, 436
- cálculos (litiasis biliar), 276
Vesícula revestida, 214
Vesículas, 24, 194, 214
- sinápticas, 359, 364
VHM (vía de la hexosa monofosfato), 99, 132
Vía citoplasmática de la selección de proteínas, 218
Vía secretoria, 218
Viagra®, 408
Vibrio cholerae, 404
Villina, 198, 201
Vimentina, 198, 340
Vinblastina, 199
Vincristina, 199
Vinculina, 352
Vino, 327
Viruela, 456
Virus, 456, Véanse también los nombres específicos
- defensa inmunitaria, 305
- desencadenantes de tumores, 453

- desencadenantes de enfermedades autoinmunes, 312
- gripe, 456
- hepatitis, diagnóstico enzimático, 95
- infección, apoptosis, 448
- inhibición de la proliferación mediante citocinas, 441
- neutralización, 310
- péptidos, activación de linfocitos T, 307
- RNA, comprobación, 262
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), 456, Véase también *HIV*
Virus del mosaico del tabaco, 456
Visión, 368
- GMPc, 406
- vitamina A, 393
Vitamina(s), 392f
- A (retinol), 45, 393
- - transporte plasmático, 281
- B_1 (tiamina), 394
- B_{12} (cobalamina), 90, 171, 394
- - deficiencia, 300
- - resorción, 268
- - síntesis de metionina, 185
- - transporte plasmático, 281
- B_2, complejo, 394
- - folato (ácido fólico), 90, 394
- - nicotinato (ácido nicotínico), 394
- - pantotenato (ácido pantoténico), 8, 394
- - riboflavina, 394
- B_6 (piridoxol, piridal, piridoxamina), 394
- C (ascorbato), 86, 394
- - antioxidante, 288
- - biosíntesis de catecolaminas, 434
- - componente de la nutrición, 292
- - deficiencia, 357
- - hidroxilación del colágeno, 350
- - resorción de hierro, 389
- componentes esenciales de la nutrición, 383
- componentes de la nutrición, 382
- D, 46, 386, 392
- - hormona, 46, 334, 348, 386, 392
- - osteoporosis, 356
- - proteína de unión, 281, 424
- - transporte en el plasma sanguíneo, 281
- deficiencia, 392
- distribución en el cuerpo, 383
- E (tocoferol), 45, 392
- - antioxidante, 288
- - tejido adiposo, 330
- funciones, 392
- H, 63, 394
- hidrosolubles (hidrófilas), 394
- K (filoquinona), 44, 392
- - antagonistas, 296
- - coagulación de la sangre, 294
- liposolubles (lipófilas), 44, 392
- - digestión de los lípidos, 274
- - transporte en la sangre, 282
- necesidad, 392
- precursoras para las coenzimas, 78
VLDL (*very low density lipoprotein*, proteína de muy baja densidad), 282, 285
- hígado, 318
Voltaje, controlado por, 360
Volumen extracelular, influencia de la aldosterona, 420
Von Willebrand, factor, 294

W
Wee1, 446

X
Xantina, 180
- defectos, 186
- deshidrogenasa (xantina-oxidasa), 180
- molibdeno, 79
Xantinuria, 186
Xenobiótico(s), 148, 322
- REL, 216
- sistema de transporte, 329
- sustrato de CIP, 324
Xeroderma pigmentoso, 254
Xiloglucano, 33
Xilosa, 31
Xilulosa-5-fosfato, vía de la hexosa monofosfato, 133

Y
Yodación, 62
Yodo (yoduro), 2, 20
- deficiencia, 390
- demanda diaria, 384
- hormonas de la glándula tiroides, 426
Yodonium (yodonio), 426
Yodotironina, 171, 418
Yoduros, conversión en orgánicos, 426

Z
Zona fasciculada, 420
Zona glomerular, 420
Zonificación
- metabólica, 314
- metabolismo hepático, 314